Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. Dichgans

SENSIBLE LEITGESCHWINDIGKEIT UND RECOVERY CYCLE DES N. MEDIANUS VOR UND WÄHREND DER BEHANDLUNG MIT MEMBRANWIRKSAMEN PHARMAKA

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard – Karls – Universität
Tübingen

vorgelegt von
Erik Arnold
aus Krefeld

1983

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. Dichgans

SENSIBLE LEITGESCHWINDIGKEIT UND RECOVERY CYCLE DES N. MEDIANUS VOR UND WÄHREND DER BEHANDLUNG MIT MEMBRANWIRKSAMEN PHARMAKA

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard – Karls – Universität
Tübingen

vorgelegt von
Erik Arnold
aus Krefeld

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Stöhr
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Pflug

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

2. MATERIALIEN UND METHODIK 6

3. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE OHNE MEDIKAMENTENEINFLUß 9

3.1. Nervenleitgeschwindigkeit 9

3.1.1. Patienten und Methodik 9

3.1.2. Nervenleitgeschwindigkeit nach Applikation maximaler Reize 11

3.1.2.1. Abhängigkeit vom Geschlecht 11

3.1.2.2. Abhängigkeit vom Alter 13

3.1.3. Nervenleitgeschwindigkeit nach schwellennaher Reizung 13

3.1.4. Änderungen der Nervenleitgeschwindigkeit nach maximaler und submaximaler Stimulation während der Untersuchung 15

3.2. Recovery Cycle 17

3.2.1. Durchschnittskurve 17

3.2.2. Relative Refraktärperiode (RRP) 20

3.2.3. Supernormalität 21

3.2.4. Subnormalität 22

4. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE NACH MEDIKAMENTÖSER THERAPIE 24

4.1.	Medikamente und Methodik	24
4.2.	Phenytoin	27
4.3.	Carbamazepin	31
4.4.	Diazepam	33
4.5.	Lithium	35
4.6.	Tocainid	37
4.7.	ACTH und Corticoidpräparate	39
5.	METHODISCHE PROBLEME	44
5.1.	Temperatur	44
5.2.	Entspannung	45
5.3.	Lokale Durchblutungsverhältnisse	46
6.	DISKUSSION	47
7.	ZUSAMMENFASSUNG	65
8.	LITERATURVERZEICHNIS	69

1. EINLEITUNG

Die charakteristischen Schwankungen der Erregbarkeit und Fortleitungsgeschwindigkeit von peripheren Nervenfasern während ihrer Erholungsphase, also unmittelbar nach erfolgter, elektrischer Stimulation, sind seit längerem bekannt und in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungsreihen bestätigt worden.

So konnte bei Experimenten an isolierten A - Fasern des Frosches direkt nach dem eigentlichen Aktionspotential eine negative Auslenkung des Kathodenstrahls registriert werden, die gegenüber dem Spike terminologisch als Nachpotential abgegrenzt wurde (Gasser and Erlanger, 1930). In der gleichen Arbeit wurde eine direkte Korrelation zwischen diesem Polarisationseffekt und einer gleichzeitigen, vorübergehenden Steigerung der Nervenerregbarkeit (Supernormalität) hergestellt.

An Rückenmarksfasern und am N.saphenus von Katzen wurde unter weitgehend physiologischen Verhältnissen im Anschluß an die Supernormalität regelmäßig eine Phase subnormaler Erregbarkeit beobachtet (Gasser and Grundfest, 1936), die zeitlich mit der Erscheinung des positiven Nachpotentials zusammenfiel. Dadurch konnte das zuvor als Reizartefakt angesehene positive Nachpotential (Gasser and Erlanger, 1930) eindeutig als Teil des Gesamtpotentials identifiziert werden. Befunde von Graham (1932) wiesen in dieselbe Richtung.

Die Polarisationsschwankungen der Nervenmembran nach Durchgang eines Aktionspotentials sind demzufolge in typischer Weise mit Änderungen der Nervenerregbarkeit korreliert. Die Zusammenhänge werden in *Abb.1* schematisch dargestellt.

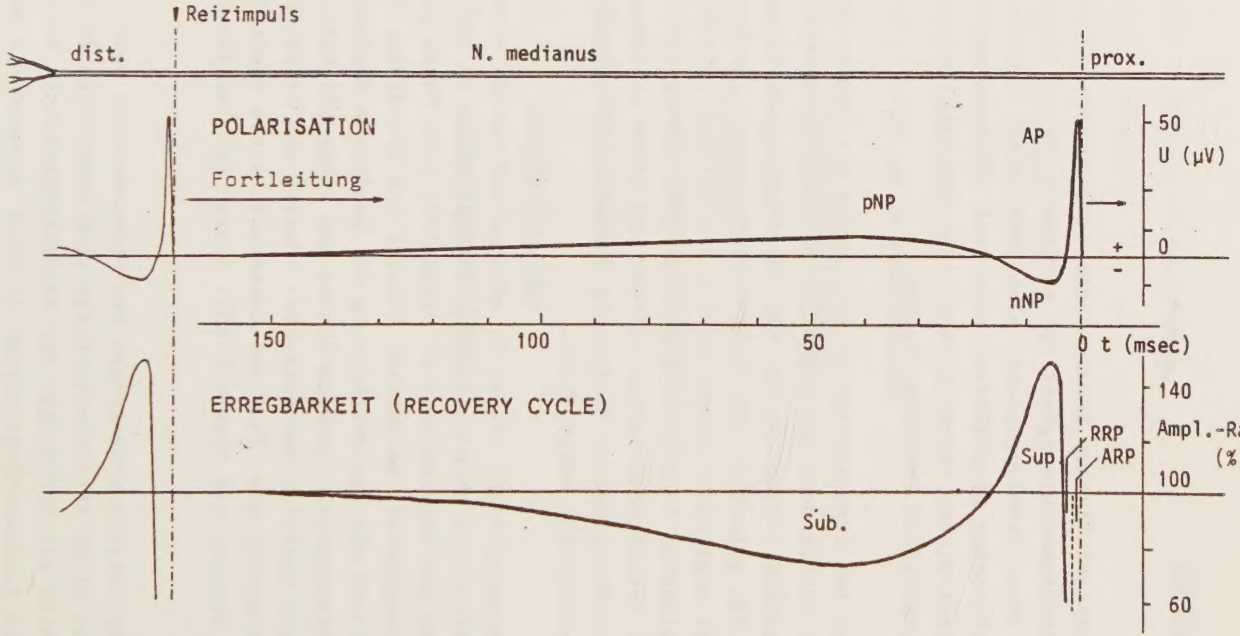

Abb.1: Schematische Darstellung der Korrelation zwischen Polarisations- (oben) und Erregbarkeitsverhalten (unten) der Nervenmembran nach Passage eines Nervenaktionspotentials. Abkürzungen:

AP: *Aktionspotential*
pNP: *positives Nachpotential*
nNP: *negatives Nachpotential*
ARP: *Absolute Refraktärperiode*
RRP: *Relative Refraktärperiode*
Sup.: *Supernormalität (gesteigerte Erregbarkeit)*
Sub.: *Subnormalität (verminderte Erregbarkeit)*

Die konsekutive Abfolge von Aktionspotential, Refraktärperiode, super- und subnormaler Phase -in der Literatur als "Recovery Cycle" (Erholungszyklus) bezeichnet- konnte später auch an menschlichen Nervenfasern verifiziert werden. Gilliatt and Willison (1963) untersuchten diese Phänomene am N. medianus, hierbei beobachteten sie nach dem Ende der Refraktärzeit eine obligate supernormale Phase, während Subnormalität nur bei einem von 4 Probanden nachgewiesen werden konnte.

Die Untersuchung motorischer Nervenfasern an 30 gesunden Probanden (Bergmans, 1970) bestätigte die Dreiphasigkeit des Recovery Cycle.

In der Folge gelang es, die beschriebenen Phänomene nicht nur an peripheren, sondern auch an zentralen Nervenfasern nachzuweisen, wobei gewisse Kongruenzen der beiden Fasersysteme festzustellen waren. So berichtet Gardner- Medwin (1971) über eine ausgeprägte supernormale Phase bei Kleinhirnfasern. Ähnliche Befunde fanden Waxman and Swadlow (1976) an markhaltigen Fasern des Corpus callosum.

Stöhr (1981 a) untersuchte an 10 gesunden Probanden den Recovery Cycle von sensiblen Fasern des N.medianus, Super- und Subnormalität zeigten sich hierbei als konstante Erscheinungen.

Neben Schwankungen des Schwellenpotentials sind in der Literatur auch mehrfach Nervenleitgeschwindigkeitsänderungen während der Erholungsphase beschrieben worden. So ist die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) während der Relativen Refraktärperiode (RRP) deutlich erniedrigt (Graham and Lorente de Nó, 1938).Eine Erhöhung der NLG während der Phase der Supernormalität wird ebenfalls erwähnt (Gardner -Medwin, 1972; Bergmans, 1970; Bliss and Rosenberg, 1974), fand

allerdings in anderen Untersuchungen keine Bestätigung (Graham and Lorente de Nó, 1938; Stöhr, 1981a).

Ziel der nachfolgend beschriebenen Untersuchungsreihe an der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen war es zum einen, an einem ausreichend großen und repräsentativ zusammengesetzten Personenkreis systematische Messungen des Recovery Cycle und der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit vorzunehmen.Zu diesem Zweck wurden Patienten vor der Einstellung auf das jeweilige Medikament, also meist 1 - 2 Tage nach der stationären Aufnahme, einer Untersuchung unterzogen. Die gewonnenen Meßdaten sollten dann der Ermittlung von Durchschnittswerten dienen, wodurch der typische Verlauf der Erholungsphase bestimmt werden konnte. - Bislang sind nur wenige diesbezügliche Publikationen vorhanden, zudem war die Zahl der untersuchten Individuen oft klein oder nicht sehr repräsentativ.

Der zweite Aspekt dieser Untersuchung bestand darin, den Einfluß membranwirksamer, in der neurologischen Praxis häufig verwendeter Medikamente auf die sensible Nervenleitgeschwindigkeit und den Recovery Cycle aufzuzeigen. Zu diesem Zweck wurden die Patienten nach Einleitung der jeweiligen medikamentösen Therapie nochmals in gleicher Weise untersucht, die registrierten Meßwerte mit denen ohne Medikamenteneinfluß verglichen.

Die Auswirkungen von Medikamenten auf den Recovery Cycle des Menschen sind bislang noch nicht untersucht worden. Lediglich über die Veränderungen der Leitgeschwindigkeit unter medikamentöser Therapie bestehen einige Publikationen, so z.B. für Phenytoin (Swift et al.,1979; Danner, 1980; Marcus et al.,1981), für Carbamazepin (Chakrabarti and Samantaray, 1976; Danner,1981) oder für Lithium (Uchigata et al.,1981, Girke et al., 1975).

Daneben müssen noch einige Veröffentlichungen erwähnt werden,die sich mit dem Einfluß anderer Parameter auf die Erregbarkeit der Nervenmembran beschäftigen und deren Ergebnisse für die Beurteilung unserer Befunde eine Rolle spielen. So liegen Untersuchungen vor über die Verhältnisse bei Ischämie (Gilliatt and Willison, 1963; Bergmans, 1970; Stöhr, 1981b), bei Hyperkaliämie (Seneviratne et al., 1972), sowie bei Applikation tetanischer Reize oder bei Veränderungen der Temperatur (Bergmans, 1970).

2. MATERIALIEN UND METHODIK

Alle Messungen wurden mit dem DISA 1500 Digital - EMG-System durchgeführt. Durch zwei voneinander unabhängige Reizstimulatoren wurden S_1 und S_2 erzeugt. S_1 war hierbei ein konditionierender Reiz, der an der Ableiteelektrode eine maximale Reizantwort, d.h. ein Nervenaktionspotential (NAP) mit maximaler Amplitude provozierte. Der Testreiz S_2 wurde in seiner Stärke so einreguliert, daß sich als Antwort ein NAP von 1/3max. Amplitude ergab. Beide Einzelreize konnten in digital regelbarem Intervall hintereinander geschaltet werden.

Die Stimulation des N.medianus erfolgte über eine mit physiologischer NaCl - Lösung angefeuchtete Reizelektrode am Handgelenk, wobei die Kathode proximal zu liegen kam. Das dadurch ausgelöste Nervenaktionspotential wurde mit einer Gold - Oberflächenelektrode (Grass) abgeleitet, die ca. 5 cm proximal der Ellenbeuge im Sulcus bicipitalis medialis angebracht wurde. Als Bezugselektrode diente eine weitere Oberflächenelektrode, die ca. 5 cm lateral der Ableiteelektrode auf gleicher Höhe plaziert wurde. Eine Erdungselektrode zwischen Reiz- und Ableiteelektrode komplettierte die Versuchsanordnung *(Abb.2)*.

Die genaue Lage des Nerven war dann ermittelt, wenn sich bei Reizung mit niedrigster Reizstärke eine deutliche Zukkung des Daumens erkennen ließ. Zur Verringerung des Übergangswiderstandes wurde die Haut am Ort der Elektroden mit Schmirgelpapier leicht angerauht.

Die beiden Reizstimulatoren lieferten Rechteckimpulse mit einer Dauer von 0,1 ms und einer Frequenz von 2/s. Mittels eines integrierten Averagers wurden jeweils 8, bei schlech-

ter entspannten Patienten auch 16 Einzeldurchgänge gemittelt und auf einem Monitor zur Darstellung gebracht.Die Filtereinstellung betrug hierbei 20 Hz (untere Grenzfrequenz) bis 2kHz (obere Grenzfrequenz).

Ein integriertes Meßsystem mit einer Meßgenauigkeit von 0,01 ms erlaubte die direkte, digitale Feststellung der Latenzen. Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit konnte aus dem Quotienten des Abstandes Reizelektrode - Ableiteelektrode und der Latenz ermittelt werden.

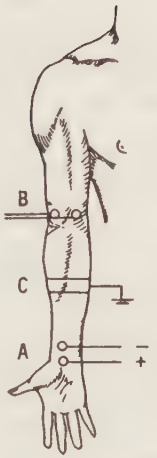

Abb.2: Elektrodenanordnung.
A = Reizelektroden,
B = Ableiteelektroden,
C = Erdungselektrode.
Erläuterung s. Text.

Zu Beginn und am Ende einer Untersuchung wurde mit einem Thermoelement die Hauttemperatur über dem Nerven bestimmt, der zu untersuchende Arm wurde während der Untersuchung mit einem Felltuch warmgehalten.

Die Latenzen und die Amplituden von S_1 und S_2 wurden ebenfalls am Anfang und am Ende einer Untersuchung gemessen, um eventuelle Änderungen registrieren zu können.

Bei den meisten Patienten wurde auch eine Registrierung der absoluten Reizschwelle vorgenommen, und zwar sowohl für S_2 allein als auch für S_1 und S_2 zusammen. Für die Bestimmung des zweiten Wertes wurde das Intervall S_1 - S_2 auf 6 ms einreguliert, d.h. S_2 in die Supernormalitätsphase mit den erwartungsgemäß höchsten Amplitudenwerten gelegt.

Die Potentialamplitude, die sich bei Reizung mit dem Testreiz S_2 allein ergab, wurde im folgenden als $S_{2\ uncond}$ bezeichnet. Bei Konditionierung durch einen vorgeschalteten, maximalen Stimulus S_1 ergab sich dagegen als Amplitude auf den Testreiz S_2 der Wert $S_{2\ cond.}$ Das Verhältnis beider Amplitudenwerte führte zum

$$\text{Amplitudenquotienten (Ampl.- Ratio)} \qquad \frac{S_{2\ cond.}}{S_{2\ uncond.}} \ (\%).$$

Nachdem frühere Untersuchungen ergeben hatten, daß die Schwankungen der Erregbarkeit bei Verwendung dieses Amplitudenquotienten besser in Erscheinung treten als bei Anwendung des Quotienten der Schwellenstromstärken (Stöhr, 1981a), wurde auch in unserer Studie das Verhältnis der Amplitudenwerte benutzt. Zur Darstellung des Recovery Cycle wurde dieser Prozentwert auf der y - Koordinate, das Zeitintervall S_1 - S_2 auf der x - Achse aufgetragen.

Um bestimmte Werte des Recovery Cycle zusätzlich zu sichern, wurden bei 3 Zeitintervallen die Messungen viermal, z.T. auch sechsmal wiederholt:

a) bei 3 ms, um den Übergang zwischen Relativer Refraktärperiode (RRP) und Supernormalität möglichst genau festlegen zu können,

b) bei 6 ms, um den Gipfel der Supernormalität zu sichern,

c) bei 40 ms, um das Ausmaß der Subnormalität abzuklären.

Durch mehrfache Messung konnten daneben auch Werte aussortiert werden, die offensichtlich durch Artefakte oder mangelnde Entspannung zustandegekommen waren.

3. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE OHNE MEDIKAMENTENEINFLUß

3.1. Nervenleitgeschwindigkeit

3.1.1. Patienten und Methodik

Im Laufe eines Jahres wurden bei insgesamt 45 Patienten, die noch nicht oder nicht mehr unter dem Einfluß einer medikamentösen Therapie mit verschiedenen, membranwirksamen Pharmaka standen *(s. Tab.4)*, Messungen der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit des N.medianus vorgenommen.

Bei 43 Patienten wurden die Messungen unmittelbar nach der stationären Aufnahme vor der Einstellung auf das jeweilige Medikament durchgeführt; 2 Patienten wurden 4 bzw. 6 Wochen nach Absetzen der medikamentösen Therapie ambulant zur Untersuchung einbestellt. Damit sollte gewährleistet werden, daß die gewonnenen Meßergebnisse nicht durch den Einfluß von Medikamenten verfälscht werden.

Die Patienten setzten sich aus 29 Männern und 16 Frauen zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 34,6 Jahren; der jüngste Patient war 16, der älteste 64 Jahre alt. Die Alterszusammensetzung konnte damit als recht gleichmäßig angesehen werden.

Messungen der Leitgeschwindigkeit wurden für die beiden Einzelreize S_1 und S_2 jeweils zweimal vorgenommen. Eine kontinuierliche Verfolgung der Leitgeschwindigkeit während des Recovery Cycle wurde nicht durchgeführt, um die Dauer der Untersuchung nicht zu sehr auszudehnen.

Um eventuelle Ermüdungserscheinungen während der Untersuchung auszuschließen, wurden die zur Bestimmung der sen-

siblen Nervenleitgeschwindigkeit notwendigen Latenzmessungen gleich zu Beginn vorgenommen. Nach dem Vorschlag von Downie and Scott (1967) erfolgte die Bestimmung der Latenz zwischen dem Beginn des Reizimpulses und dem ersten positiven Peak, der im Gegensatz zum oft nicht eindeutig bestimmbaren Anstiegsbeginn des Aktionspotentials exakt abgelesen werden konnte. Bei der Darstellung auf dem Monitor diente der applizierte Reiz als Triggerimpuls *(Abb.3)*.

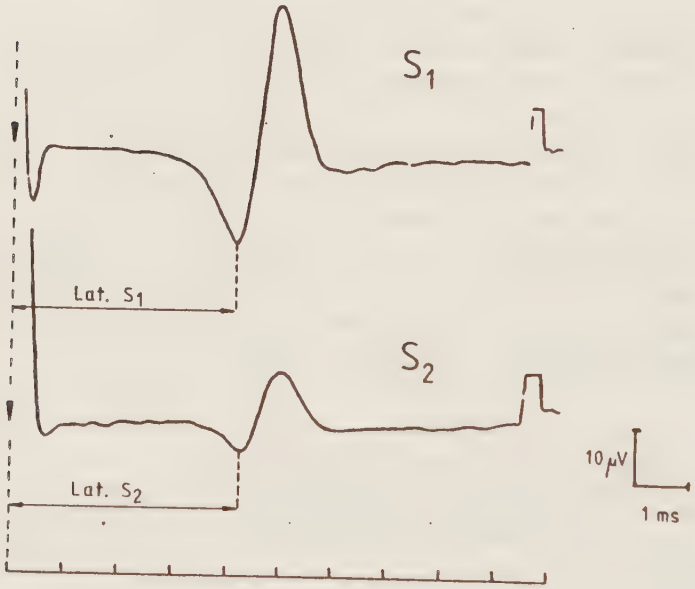

Abb.3: Latenzmessung bei maximaler (S_1) und bei submaximaler (S_2) Stimulation. Die beiden Dreiecke kennzeichnen den Zeitpunkt des Reizimpulses. Die Auslenkungen am Ende der Zeitskala sind Reizartefakte.

3.1.2. Nervenleitgeschwindigkeit nach Applikation maximaler Reize

Die erforderliche Reizstromstärke für ein Nervenaktionspotential mit maximaler Amplitude war bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. In entsprechender Weise variierten auch die erzielbaren Potentialamplituden. Neben morphologischen Eigenheiten des Nerven, wie etwa dem im Laufe des Lebens abnehmenden Gesamtfaserbestand, dürften hier auch andere Faktoren eine Rolle spielen, wie z.B. die Ausprägung des subkutanen Fettgewebes über dem Nervenstrang.

Die ermittelte Durchschnittsgeschwindigkeit betrug bei dem untersuchten Patientenkollektiv 66,0 m/s. Die Einzelwerte schwankten hierbei zwischen 55,1 und 76,9 m/s.

3.1.2.1. Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Korrelation der gemessenen Leitgeschwindigkeitswerte mit dem Geschlecht der Patienten ergab leichte Unterschiede zwischen Männern und Frauen. So lag die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) bei der weiblichen Patientengruppe bei 70,0 m/s und damit deutlich höher als der entsprechende Wert der männlichen Patienten (64,4 m/s). Obwohl der Unterschied wegen der großen Streuung der Einzelwerte nicht signifikant war, läßt sich doch in *Abb.4* eine tendenziell höhere NLG der weiblichen Patienten ablesen.

Die Alterszusammensetzung der Patienten und die ermittelten NLG - Werte sind in *Tab.1* zusammengestellt.

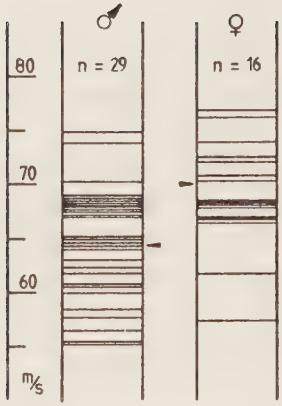

Abb. 4: Verteilung der gemessenen Nervenleitgeschwindigkeitswerte bei Maximalreizung bei den männlichen und den weiblichen Patienten.

Die mittlere Leitgeschwindigkeit ist bei der weiblichen Patientengruppe etwas höher (schwarze Dreiecke).

	29 ♂	16 ♀	45 ♂ + ♀
Alter (Durchschnitt)	35,1	33,6	34,6
SD	14,4	15,1	14,4
Streuung [a]	16 - 58	16 - 64	16 - 64
NLG (Durchschnitt)	64,4	70,0	66,0
SD	5,1	5,0	5,4
Streuung [ms^{-1}]	55,1 - 74,9	57,3 - 76,9	55,1 - 76,9

Tab. 1: Altersverteilung und sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) bei maximaler Stimulation mit S_1.

Die altersmäßige Zusammensetzung der männlichen und der weiblichen Patienten ist annähernd gleich, die mittlere NLG der weiblichen Patientengruppe etwas höher.

3.1.2.2. Abhängigkeit vom Alter

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise,daß die Nervenleitgeschwindigkeit nicht als zeitlebens konstante Größe aufzufassen ist, sondern sich mit zunehmendem Alter verringert (Norris et al.,1953; La Fratta and Smith, 1964; Downie and Scott, 1967; Nielsen, 1973).

Bei unserem Patientenkollektiv (n = 45) wurde eine entsprechende Korrelation durchgeführt. Die mit Hilfe einer Regressionsgeraden dargestellte Beziehung erwies sich als signifikant ($p<0,01$). *Abb. 5* zeigt die im höheren Alter verringerte Nervenleitgeschwindigkeit.

3.1.3. Nervenleitgeschwindigkeit nach schwellennaher Reizung

Die Nervenleitgeschwindigkeit für S_2, also für einen unkonditionierten Reiz, der eine nur 1/3max. Reizantwort hervorruft, wurde in gleicher Weise wie die NLG nach maximaler Stimulation bestimmt. Der erste positive Gipfel des Nervenaktionspotentials erschien durchschnittlich um 0,07 ms später als bei maximaler Stimulation.

Die daraus errechnete NLG betrug 64,9 m/s und lag damit um 1,1 m/s unter dem entsprechenden Wert bei maximaler Stimulation.

Die größten Latenzdifferenzen lagen bei 3,2 m/s; bei 5 Patienten waren die Leitgeschwindigkeiten für S_1 und S_2 gleich. Zwischen den männlichen und den weiblichen

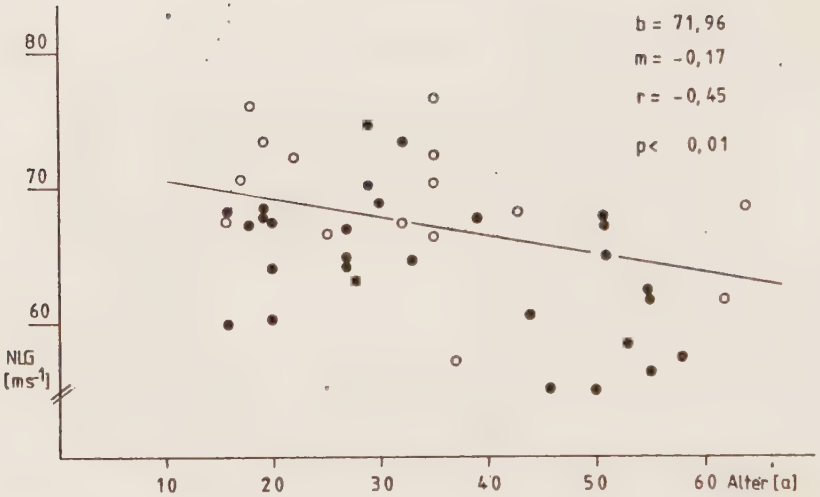

Abb.5: Korrelation zwischen der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) bei maximaler Reizung mit S_1 und dem Alter der Patienten. Die Determinanten der Regressionsgeraden sind oben rechts dargestellt. ● = ♂ , ○ = ♀

	29 ♂	16 ♀	45 ♂ + ♀
NLG v. S_2	63,3	67,8	64,9
SD	5,0	4,8	5,3
Streuung [ms^{-1}]	54,1 - 74,9	57,3 - 74,4	54,1 - 74,9
Diff. S_1 - S_2	1,04	1,23	1,10
SD	0,8	0,9	0,8
Streuung [ms^{-1}]	0 - 2,8	0 - 3,2	0 - 3,2

Tab.2: Mittlere Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) bei submaximaler Reizung mit S_2 sowie mittlere Differenz zwischen den Leitgeschwindigkeiten bei maximaler und bei submaximaler Stimulation.

Patienten zeigten sich hierbei keine sicheren Unterschiede. In *Tab. 2* sind die Meßwerte zusammengefaßt.

3.1.4. Änderungen der Nervenleitgeschwindigkeit nach maximaler und submaximaler Stimulation während der Untersuchung

Die Messung der NLG bei maximaler und submaximaler Stimulation wurde am Ende einer jeden Untersuchung wiederholt. Dadurch konnte eruiert werden, ob sich im Laufe des Experiments z.B. durch Ermüdungserscheinungen Änderungen ergeben hatten. Das dieser Messung zugrundeliegende Patientengut setzte sich aus 27 Männern und 16 Frauen im Durchschnittsalter von 35,2 Jahren zusammen.

Die intraexperimentellen Veränderungen bei maximaler Reizung sind in *Abb. 6* dargestellt. 9 Patienten (20,9 %) lassen keine Veränderung erkennen, bei 13 Patienten (30,3 %) war eine Zunahme um bis zu 1,4 m/s festzustellen. In 21 Fällen (48,8 %) nahm die NLG während der Untersuchung ab, im Extremfall um 2,9 %. Im Durchschnitt war eine Abnahme von 0,2 m/s zu verzeichnen.

Bei submaximaler Stimulation zeigte sich ein ähnliches Bild. Nur in 5 Fällen (11,6 %) blieb die NLG unverändert. Bei 13 Patienten (30,3 %) ließ sich eine Zunahme um max. 1,1 m/s verzeichnen. Die Mehrzahl der Fälle, nämlich 25 Patienten (58,1 %), wies dagegen eine Verringerung der NLG auf, im Maximalfall um 2,6 m/s. Die durchschnittliche Abnahme lag bei 0,31 m/s. Die Verteilung der Einzelwerte ist aus *Abb. 7* ersichtlich.

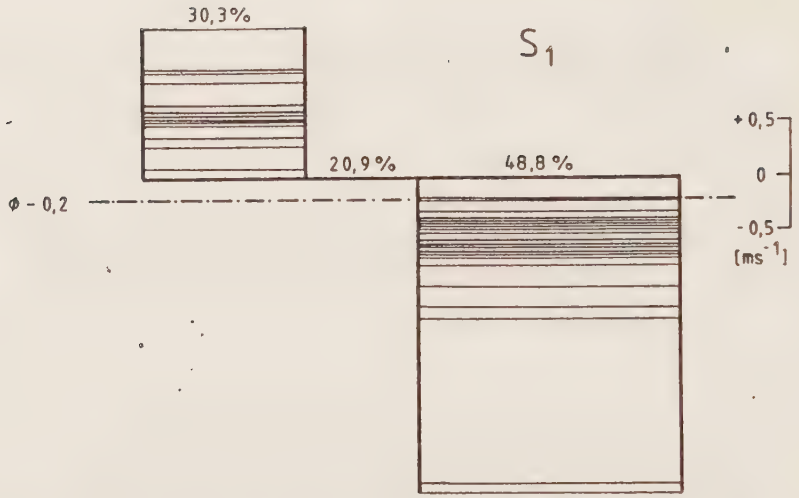

Abb.6: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit während der Untersuchung bei maximaler Reizung mit S_1. Neben der prozentualen Aufschlüsselung der beobachteten Effekte ist die Verteilung der einzelnen Meßwerte angegeben.

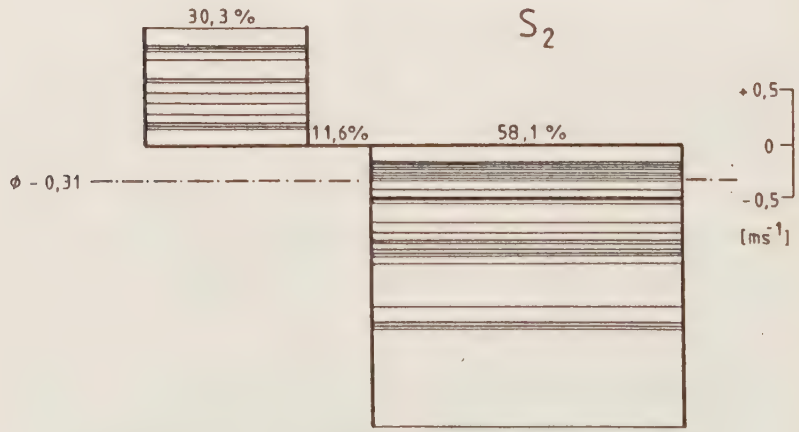

Abb.7: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit während der Untersuchung bei submaximaler Reizung mit S_2. Erläuterungen s. Abb.6.

Nach diesen Ergebnissen ist also nur eine leichte Ermüdungstendenz festzustellen, in einigen Fällen tritt sogar ein entgegengesetzter Effekt ein. Die Ermüdung scheint bei Verwendung submaximaler Reizstärken eine größere Rolle zu spielen als bei maximaler Stimulation. Auffallende Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern konnten hierbei nicht beobachtet werden.

3.2. Recovery Cycle

3.2.1. Durchschnittskurve

Um das Verhalten der Nervenerregbarkeit unmittelbar nach Applikation eines einzelnen, konditionierenden Reizes beurteilen zu können, wurde mit Intervallen zwischen 1,5 und 180 (manchmal 250) ms ein Testreiz S_2 nachgeschaltet. S_2 wurde hierbei nach jeder 2. - 3. Einzelmessung so einreguliert, daß sich auf dem Monitor ein Nervenaktionspotential mit 1/3max. Amplitude ergab.

In Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall S_1 - S_2 ergeben sich für die Amplitude des konditionierten Reizes $S_{2\ cond.}$ charakteristische Änderungen. Die daraus ersichtlichen Schwankungen der Erregbarkeit lassen ihrerseits Rückschlüsse auf den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Polarisationszustand der Nervenmembran zu.

Zur Auswertung kamen nur die Meßwerte derjenigen Patienten, die als gut entspannt anzusehen waren. Die derart zusammengestellte Patientengruppe umfaßte insgesamt

4o Personen (25 Männer, 15 Frauen), wobei das Durchschnittsalter 34,1 Jahre betrug.

In *Abb.8* ist die Durchschnittskurve aller 40 Patienten dargestellt; die einzelnen Kurvenparameter werden in *Tab. 3* zusammengefaßt.

[msec]	ϕ	SD	Streuung
Ende der RRP=Beginn d. Supernormalität	3,34	0,63	2,4 - 4,9
Peak der Supernormalität	5,81	0,57	4,5 - 8,0
Beginn der Subnormalität	16,8	4,53	8 - 28
Peak der Subnormalität	44,4	8,84	30 - 65
Ende der Subnormalität	~156		

[%]	ϕ	SD	Streuung
Amplitude der Supernormalität	149,6	21,93	111 - 198
Amplitude der Subnormalität	73,3	8,86	49,5 - 88,5

Tab.3: Einzelparameter des durchschnittlichen Recovery Cycle, n = 40 (graphische Darstellung s. Abb.8).

Neben dem zeitlichen Ablauf ist die Ausprägung der super- und subnormalen Periode angegeben. Bemerkenswert ist die große Variabilität der Super- bzw. Subnormalität.

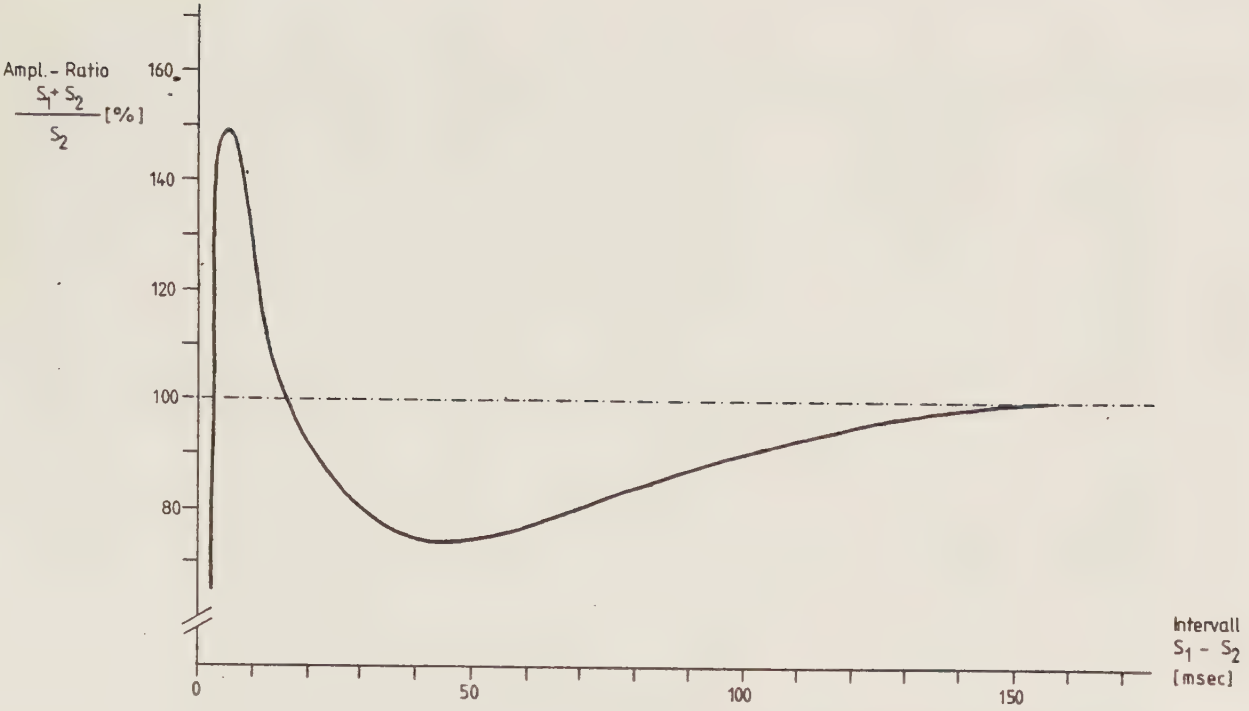

Abb.8: Durchschnittlicher Verlauf des Recovery Cycle (n = 40). Nähere Erläuterungen s. Kap. 3.2.1.

3.2.2. Relative Refraktärperiode (RRP)

Die RRP umfaßt diejenige Zeitspanne nach Applikation eines supraliminalen Reizes, in der ein zweiter Reiz gleicher Intensität nur einen Teil der vollen Potentialamplitude hervorruft.

Hodgkin and Huxley (1952) analysierten diese Phase verminderter Erregbarkeit mit Hilfe von voltage - clamp-Versuchen. Die Refraktärität wird danach durch eine während der Repolarisationsphase stark ausgebildete Inaktivation des Na^+- Systems bei gleichzeitig erhöhtem K^+- Ausstrom begründet.

In unseren Versuchen war die RRP nach 2,4 - 4,9 ms beendet (Ø 3,34 ms). Bei dem kleinsten untersuchten Intervall von 1,5 ms ließ sich nur bei einem Teil der Patienten ein durch S_2 evoziertes Nervenaktionspotential darstellen, das dann eine sehr kleine Amplitude besaß.

Durch die Applikation sehr stark überschwelliger Reize ließe sich das Ausmaß der absoluten Refraktärperiode sicherlich noch etwas verkürzen (Gilliatt and Willison, 1963), doch würden die dann verwendeten Reizstromstärken eine zu große Belastung für den Patienten darstellen. Zudem verläuft die RC - Kurve in diesem Bereich relativ steil, sodaß die Grenze zur absoluten Unerregbarkeit recht gut festzulegen ist.

3.2.3. Supernormalität

Der starke K^+- Ausstrom während der Repolarisationsphase des Aktionspotentials führt zu einer Anhäufung von K^+- Ionen im periaxonalen Raum. Durch die Ausbildung einer Diffusionsbarriere werden die K^+- Ionen in unmittelbarer Nähe der Nervenmembran gehalten (Landon and Langley, 1969); die dadurch hervorgerufene Depolarisation führt zu einer vorübergehenden Absenkung der Schwelle (Raymond and Lettvin, 1978) und einer Steigerung der Nervenerregbarkeit.

Die Phase der Supernormalität war bei unseren Patienten obligat vorhanden. Allerdings war hinsichtlich der Größe des Supernormalitätsgipfels eine beträchtliche interindividuelle Varianz festzustellen. So erreichten die Amplituden des konditionierten Reizes zwischen 111 und 198 % des Wertes für den unkonditionierten Testreiz S_2. Der in *Abb.8* dargestellte, durchschnittliche Supernormalitätsgipfel ist mit 149,6 % recht markant und bestätigt damit den Vorteil des Amplitudenquotienten gegenüber dem nicht so ausgeprägten Quotienten der Schwellenstromstärken, zumal der zeitliche Verlauf der beiden Meßparameter annähernd gleich ist (Stöhr, 1981a).

Die große Variationsbreite der Supernormalität drückt sich nicht nur in der Höhe ihres Gipfels,sondern auch dementsprechend in ihrer Dauer aus. Im Durchschnitt lag der Wiederdurchgang der RC - Kurve durch die Basislinie 16,8 ms nach Applikation des Reizimpulses. Die durchschnittliche Dauer der supernormalen Periode betrug damit 13,5 ms.

Bei einer Patientin war die Supernormalität schon nach 8 ms beendet, allerdings war hier auch der Gipfel mit 114 % sehr klein.

Die längste Supernormalitätsdauer wurde bei einer anderen Patientin registriert und betrug ca. 25 ms, der Übergang in die subnormale Periode erfolgte hier erst 28 ms nach der Reizung.

3.2.4. Subnormalität

Der Supernormalität schließt sich eine Phase verminderter, also subnormaler Erregbarkeit an. Greengard and Straub (1958) führen diese Erscheinung auf die Tätigkeit einer elektrogenen Ionenpumpe zurück. Da der aktive Auswärtstransport von Na^+- Ionen die entgegengesetzte K^+- Bewegung überwiegt, kommt es zu einer Negativierung des Zellinnern. Die dadurch hervorgerufene Hyperpolarisation bewirkt wegen des vergrößerten Abstandes zum kritischen Schwellenpotential eine Einschränkung der Nervenerregbarkeit.

In unserer Untersuchung war das Phänomen der Subnormalität bei allen Patienten nachweisbar, ein alio loco beschriebenes, fakultatives Fehlen der subnormalen Phase (Bergmans, 1970) konnte von uns nicht beobachtet werden.

Im Durchschnitt wurden während des Subnormalitätsgipfels nur 73,3 % des Amplitudenwertes bei unkonditionierter Reizung erzielt, die Einzelwerte variierten hierbei zwischen 49,5 und 88,5 %.

Der Gipfel der subnormalen Periode wurde durchschnittlich 44,4 ms nach der Reizung erreicht. Das Ende der

Subnormalität ließ sich in manchen Fällen nicht genau bestimmen, da hier die RC - Kurve nur sehr langsam oder überhaupt nicht die Nullinie erreichte. Wahrscheinlich kommen diese Befunde durch gerätespezifische Eigenheiten bei Verwendung größerer Zeitintervalle zustande.

Bei den übrigen Patienten war die Subnormalität und damit auch der Recovery Cycle ca. 156 ms nach der Stimulation beendet.

4. UNTERSUCHUNSERGEBNISSE NACH MEDIKAMENTÖSER THERAPIE

4.1. Medikamente und Methodik

Die nachfolgende Studie an einigen,bei neurologischen Erkrankungen verwendeten membranaktiven Medikamenten sollte mögliche Einflüsse auf die Membranverhältnisse des peripheren Nervensystems aufzeigen. Die Auswahl der untersuchten Medikamente richtete sich dabei auch nach der Häufigkeit ihres Einsatzes. Medikamente, die sehr selten angewandt wurden, blieben bei der Auswertung unberücksichtigt.

In *Tab.4* sind alle Medikamente zusammengestellt, die für diese Untersuchungsreihe in Betracht gezogen wurden. Zur Auswertung kamen allerdings nur die Meßwerte derjenigen Patienten, die eine gute Entspannung aufwiesen.

Die Patienten wurden nach Einstellung auf das jeweilige Medikament einer erneuten Untersuchung unterzogen. Der Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde dabei so gewählt, daß von therapeutisch wirksamen Dosen ausgegangen werden konnte; im Durchschnitt war dies 5 - 7 Tage nach der Erstuntersuchung. Eine Bestimmung der Serumkonzentrationen war bei fast allen Patienten mit Antikonvulsiva - Therapie verfügbar.

Medikamente mit unterschiedlichen Handelsnamen, aber identischer Wirksubstanz wurden gruppenmäßig zusammengefaßt. Ebenso bildeten das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und die synthetischen Corticoidpräparate eine Gruppe.

MED. - GRUPPE	FREINAME	HANDELSNAME	N
Antiepileptica	Phenytoin = 5,5 - Diphenylhydantoin (DPH)	Zentropil®	7
	Carbamazepin	Tegretal®	5
		Keto - Tegretal®	2
	Primidon	Mylepsinum®	3
	Clonazepam	Rivotril®	1
	Valproinsäure	Ergenyl®	1
Psychopharmaka	Diazepam	Valium®	5
	Amitriptylin	Saroten®	1
	Lithium		3
Antiarrhythmica	Tocainid	Tonocard®	6
HVL - Hormon und Corticoide	ACTH	Synacthen®	9
	Dexamethason	Fortecortin®	1
	Prednisolon	Decortin®- H	1
Diuretica	Triamteren, Hydrochlorothiazid	Dytide H®	1
Gichtmittel	Allopurinol	GP.47®	1

Tab.4: Zusammenstellung aller berücksichtigten, membranaktiven Medikamente.

Neben der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) wurde der Recovery Cycle (RC) sowie z.T. auch die absoluten Reizschwellen für S_1 und S_2 mit den Kontrollwerten ohne Medikamenteneinfluß verglichen.

Um Veränderungen der Super - und Subnormalitätsgipfel beurteilen zu können, wurden diejenigen Meßwerte miteinander verglichen, die aufgrund mehrfacher Messung am besten gesichert waren, also die Werte bei den Intervallen von 6 und 40 ms. Dabei muß berücksichtigt werden, daß diese Punkte bei einigen Patienten nicht den tatsächlichen Gipfel der Super - bzw. Subnormalität repräsentierten. Tendenzielle Aussagen ließen sich jedoch immer treffen.

Für jede Medikamentengruppe wurden die Auswirkungen auf die sensible NLG und den Recovery Cycle graphisch dargestellt. Die Einflüsse auf die Leitgeschwindigkeit sind hierbei als prozentuale Abweichung vom entsprechenden Wert ohne Medikamenteneinfluß angegeben.

Die Veränderungen der Super - und Subnormalitätsamplituden wurden dagegen sowohl als absolute wie auch als relative Werte aufgeführt. Die absolute Veränderung des Amplitudenwertes wird dabei durch die Größe des Pfeils ausgedrückt. Die zusätzlich angegebenen Prozentwerte beziehen sich dagegen auf die relativen Änderungen der Super - bzw. Subnormalitätsamplituden.

4.2. Phenytoin

Das Phenytoin (5,5 - Diphenylhydantoin = DPH) gehört zu den am häufigsten eingesetzten Antikonvulsiva. Neben dem hemmenden Einfluß auf Ausbreitung und Intensität von Krampfpotentialen im Gehirn sind vor allem Wirkungen am Herzmuskel und am Gefäßsystem nachweisbar (Saller et al., 1979).

DPH war seit seiner Einführung durch Merritt and Putnam (1938) lange Zeit das Antiepilepticum der Wahl,bis Berichte über Polyneuropathien durch DPH eine eingehendere Untersuchung der neurophysiologischen Auswirkungen notwendig machten. Diese Neuropathien wurden sowohl in akuter Form beobachtet (Meienberg und Bajc, 1975), als auch mit subakutem (Dobkin, 1977) und chronischem Verlauf (Lovelace and Horwitz, 1968).

Die Beeinflussung der sensiblen und motorischen NLG durch DPH wird in der Literatur nicht einheitlich beurteilt, dementsprechend unterschiedlich sind auch die Ansichten über Wirkungsort und - mechanismus des Medikaments.

Brumlik and Moretti (1966) konnten zwischen einer Patientengruppe unter DPH und einer Kontrollgruppe ohne Medikament keinen signifikanten Unterschied der NLG feststellen und sprachen sich daher eher für einen synaptischen als für einen axonalen Angriffspunkt des DPH aus. In einer ähnlichen Studie (Swift et al., 1979) konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Nervenleitgeschwindigkeit und DPH - Behandlung hergestellt werden.

Im Gegensatz dazu wurde an Kaninchen bei intravenöser Injektion von DPH eine Erhöhung des Schwellenpotentials und eine Verringerung der NLG beobachtet (Morell et al., 1958). Auch bei akuter Intoxikation von Ratten mit Pheny-

toin zeigte sich eine deutliche Reduktion der motorischen NLG (Marcus et al., 1981).

Die sensiblen Fasern des peripheren Nervensystems sind nach Angaben von Encinoza (1974), Meienberg und Bajc (1975) sowie Dobkin (1977) einer deutlicheren Verlangsamung der NLG unterworfen als die motorischen Anteile. Eisen et al. (1974) wiesen allerdings an 45, über eine lange Zeit hinweg therapierten Patienten eine durch DPH signifikant erniedrigte motorische und sensible Leitgeschwindigkeit nach.

Danner (1981) beschrieb in einer klinischen Dokumentation während des Abklingens einer vorangegangenen DPH-Intoxikation einen Anstieg der sensiblen NLG des N. suralis und konnte eine signifikante Korrelation zwischen DPH - Serumkonzentration und Nervenleitgeschwindigkeit herstellen.

Die Frage, ob sich Veränderungen der NLG auch bei Anwendung therapeutischer Dosen von DPH diagnostizieren lassen, war Gegenstand einiger weiterer Untersuchungen.

So fanden Birket - Smith and Krogh (1971) bei Blutspiegeln unter 30 mg DPH/ l keine nennenswerte Beeinträchtigung der NLG, allerdings war bei höheren Plasmakonzentrationen eine signifikante Verlangsamung festzustellen.

Demgegenüber beschreibt Hopf (1968) Verminderungen der Leitfunktion, v.a. bei den langsamer leitenden α - Fasern, auch bei Verwendung therapeutischer DPH - Dosen. Hiermit in Einklang steht ein Fallbericht von Danner (1980), wo im Laufe einer Behandlung mit DPH eine eindeutige Be-

ziehung zwischen DPH - Plasmakonzentration und sensibler Leitgeschwindigkeit des N. suralis hergestellt werden konnte.

Im Gegensatz zu den oben genannten Wirkungen auf die NLG finden sich hinsichtlich einer Beeinflussung des Recovery Cycle durch DPH in der Literatur keine Hinweise.

In unserer Studie wurden 7 Patienten (6 Männer, 1 Frau) unter DPH - Therapie untersucht. Das Alter der Patienten reichte von 16 bis 51 Jahre (Durchschnitt 31,3 Jahre). Pat.3 hatte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung schon eine geringe Dosis Zentropil® (100 mg) erhalten.

Die unter Phenytointherapie beobachteten Veränderungen der Super - und Subnormalität sowie der sensiblen NLG sind in *Abb.9* dargestellt.

Hiernach ist die NLG nur in etwa der Hälfte der Fälle verringert, maximal um 3,9 %. Bei den übrigen Patienten zeigt sich eine diskrete Zunahme der NLG.

Bei der Analyse der Supernormalitätsamplituden ergibt sich dagegen ein einheitlicherer Befund. Die Größe der supernormalen Phase ist bei 6 von 7 Patienten verringert, z.T. in hochsignifikanter Weise. Die stärkste Einbuße der Supernormalität ist bei Pat. 1 zu beobachten. Die Patienten 1 und 2 weisen zudem eine deutliche Abnahme der Supernormalitätsdauer auf.

Die Ausprägung der Subnormalität ist dagegen nur kleinen Veränderungen unterworfen; Signifikanz besteht hier nicht. Bei den Pat. 3 und 6 läßt sich eine leichte Verlängerung der RRP erkennen.

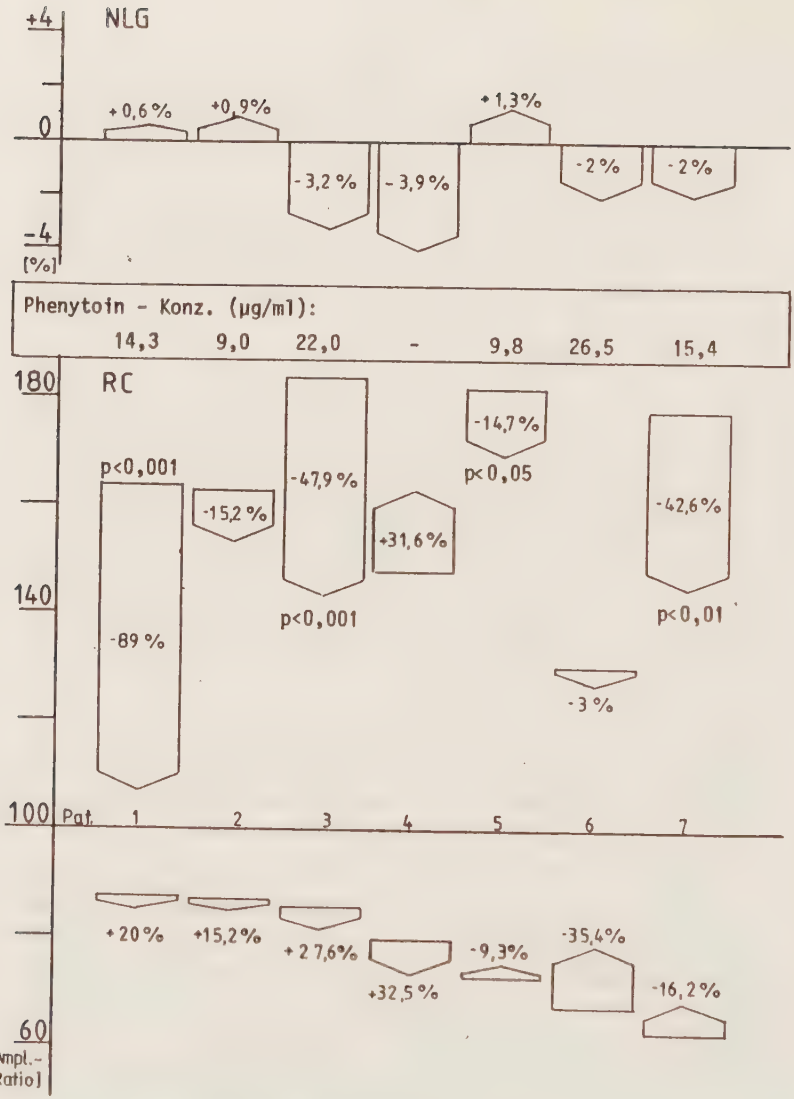

Abb.9: PHENYTOIN: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle. Soweit verfügbar, sind zusätzlich die Phenytoin - Serumkonzentrationen angegeben (therapeut. Dosis: 10 -20 µg/ml). Erläuterung des Schaubilds s. Kap.4.1.

4.3. Carbamazepin

Carbamazepin, ein Dibenzazepin - Derivat mit trizyklischer Ringstruktur, besitzt ähnliche antikonvulsive Wirkungen wie das Phenytoin (Saller et al.,1979). Seine Wirkung besteht u.a. in einer Hemmung der neuromuskulären Übertragung. Der Einfluß von Carbamazepin auf die NLG wurde bislang in nur wenigen Publikationen untersucht (Honda and Allen, 1973; Chakrabarti and Samantaray, 1976) und nicht einheitlich beurteilt.

Danner (1981) nahm während des Beginns einer Carbamazepin - Therapie Messungen der sensiblen und motorischen NLG vor und stellte dabei eine fast signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der Carbamazepin-Serumkonzentration und der Verlangsamung der motorischen NLG des N. medianus und N. peronaeus fest.

Unsere Untersuchungen wurden an 7 Patienten vorgenommen (5 Männer, 2 Frauen), die mit Tegretal® (Pat. 1 - 5) bzw. Keto - Tegretal® (Pat. 6 u. 7) therapiert wurden. Der jüngste Patient war 16, der älteste 55 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 32,7 Jahre.

Wie aus *Abb.10* hervorgeht, lassen sich unter Carbamazepin-Medikation z.T. erhebliche Einbußen der NLG erkennen. Bei Patient 4 zeigt sich die größte Abnahme um 7,6 %. Lediglich bei Patient 1 kann eine leichte Zunahme der NLG verzeichnet werden.

Die Supernormalität unterliegt nicht so einheitlichen Veränderungen wie beim Phenytoin. Obgleich der Befund von Pat. 2 mit den oben beschriebenen Ergebnissen in

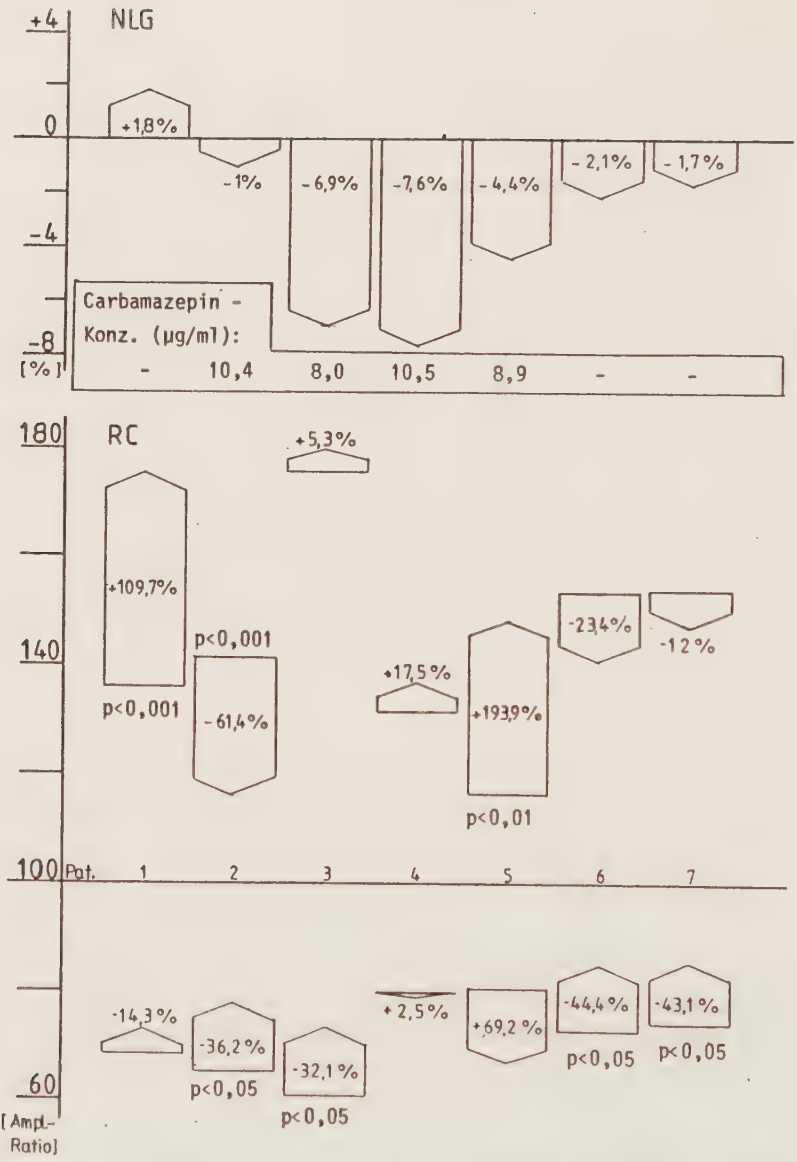

Abb.10: CARBAMAZEPIN: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle. Soweit verfügbar, sind zusätzlich die Carbamazepin - Serumkonzentrationen angegeben (therapeut. Bereich: 4 - 8 µg/ml). Die Patienten 1 - 5 erhielten Tegretal®, die Pat. 6 u. 7 Keto - Tegretal®. Erläuterung des Schaubilds s. Kap.4.1.

Einklang steht, findet man bei Pat. 1 und 5 einen signifikanten Effekt in entgegengesetzter Richtung. Die Dauer der supernormalen Periode ist bei insgesamt 4 Patienten verlängert.

Größere Abweichungen der RRP und der absoluten Reizschwellen lassen sich nicht erkennen.

In der Mehrzahl der Fälle weisen die Subnormalitätsamplituden z.T. statistisch gesicherte Verkleinerungen auf.

4.4. Diazepam

Das Benzodiazepin - Derivat Diazepam findet, v.a. in der Form von Valium®, als Sedativum, Hypnoticum und Antikonvulsivum in der neurologischen Praxis breite Anwendung. Fast alle Publikationen beziehen sich auf die zentralnervösen Wirkungen des Medikaments, während mögliche Einflüsse auf das periphere Nervensystem noch weitgehend unerforscht sind.

Zur Abklärung eventueller, axonaler Effekte wurden 5 Patienten untersucht, die auf Valium® eingestellt worden waren. Es handelte sich dabei um 4 Männer und 1 Frau mit einem Durchschnittsalter von 44,2 Jahren (27 - 55 Jahre).

In *Abb.11* sind die beobachteten Veränderungen illustriert. Hiernach läßt sich außer bei Pat. 1 überall eine Reduktion der sensiblen NLG feststellen, maximal um 7,5 %.

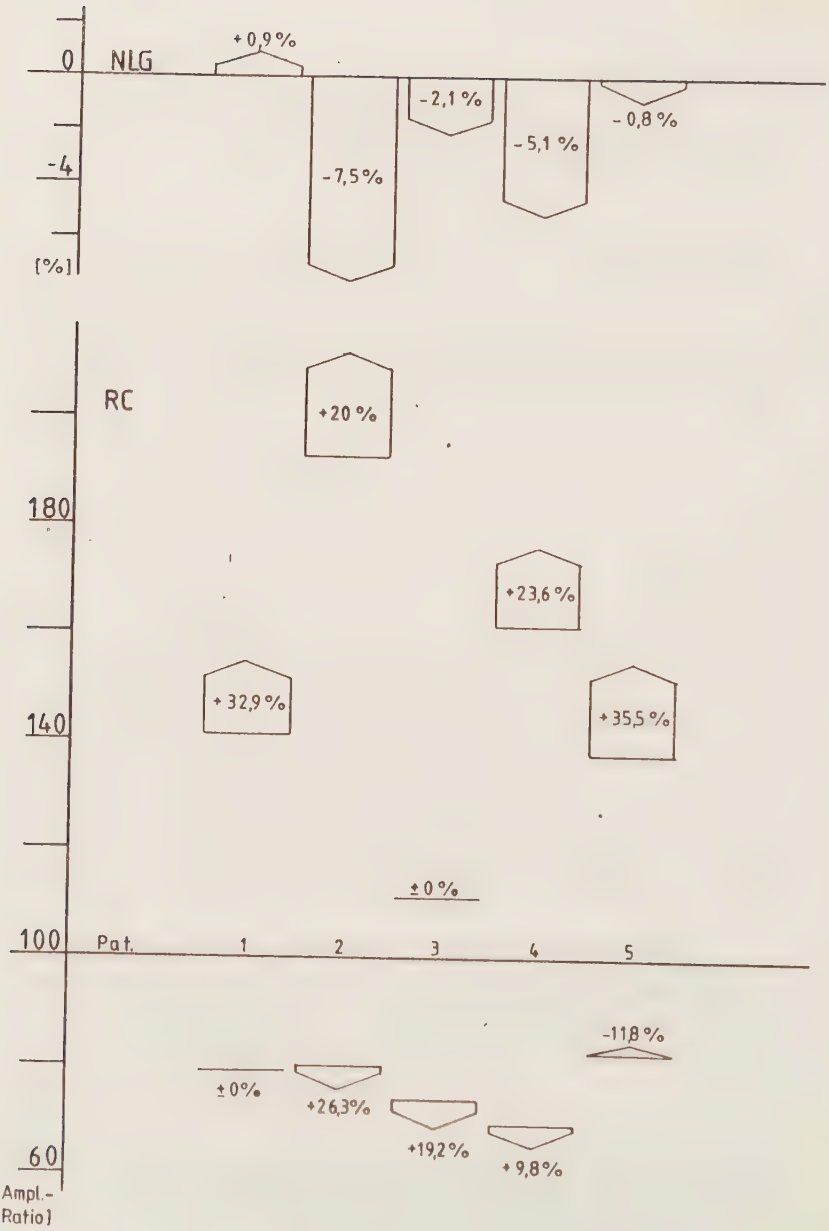

Abb. 11: DIAZEPAM: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle.
Erläuterung des Schaubilds s. Kap. 4.1.

Tendenziell einheitlich zeigen sich auch die Abweichungen der Supernormalitätsamplituden. Obwohl nur in zwei Fällen nachweisbar, läßt sich doch eine leichte Zunahme konstatieren.

Kaum verändert ist dagegen die Subnormalität. Da diese Phase an sich nicht so stark in Erscheinung tritt wie die prägnantere Supernormalität, sind die prozentualen Veränderungen besonders klein.

Die relative Refraktärzeit ist in keinem Fall merklich verlängert.

4.5. Lithium

Das einwertige Alkaliion Lithium wird zum größten Teil intrazellulär gespeichert, wodurch Wirkungen auf die elektophysiologischen Eigenschaften von Neuronen und Membranen zustandekommen (Saller et al., 1979). Die Untersuchung möglicher Einflüsse auf die periphere Nervenleitgeschwindigkeit wurde bislang v.a. im Zusammenhang mit Polyneuropathien durch Lithiumintoxikation vorgenommen (Girke et al., 1975; Uchigata et al., 1981).

Die von uns untersuchten 3 Patienten (2 Männer, 1 Frau) hatten ein Alter von 20, 33 und 51 Jahren. Die unter Lithiummedikation auftretenden Veränderungen der Leitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle werden in *Abb.12* erläutert. Zudem sind die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vorliegenden Lithium - Plasmakonzentrationen aufgeführt.

Die dargestellten Veränderungen der Nervenleitgeschwin-

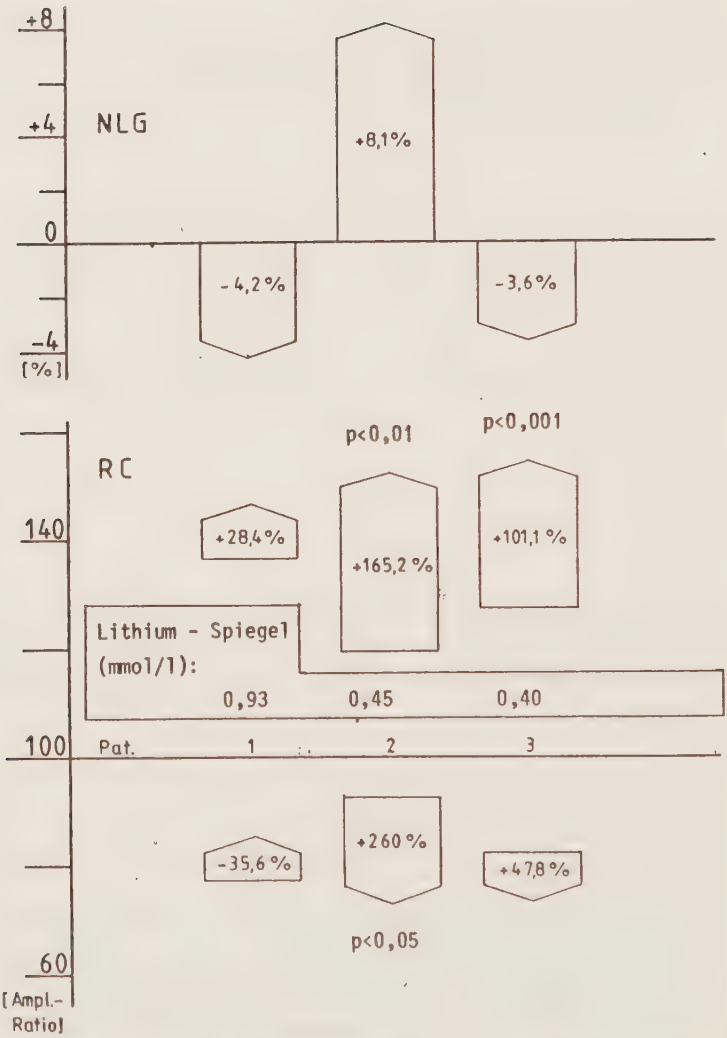

Abb.12: LITHIUM: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle.
Zusätzlich sind die Lithium - Plasmakonzentrationen angegeben. Erläuterung des Schaubilds s. Kap.4.1.

digkeit lassen keine tendenzielle Wertung zu. Während bei 2 Patienten eine Verringerung der NLG festzustellen ist, zeigt sich in einem Fall eine nicht erklärbare, gegenläufige Veränderung.

Hinsichtlich der Supernormalitätsamplituden bietet sich ein etwas einheitlicheres Bild; in allen Fällen ist die supernormale Periode vergrößert. Die Änderungen der Subnormalität treten dagegen weniger in Erscheinung.

4.6. Tocainid

Das Lidocain - Derivat Tocainid wird seit 1976 v.a. als Herzantiarrhythmicum eingesetzt. Es wurden z.T. auch dann Erfolge erzielt, wenn zuvor die Behandlung mit anderen Medikamenten, wie etwa Chinidin, Procain oder Propranolol, keine Besserung erbracht hatte (Winkle et al., 1978; Engler et al., 1979).

Über Effekte des Tocainids auf die einzelnen Abschnitte des Nervensystems liegen bislang wenig Berichte vor. Winkle et al. (1976) beobachteten in einer klinischen Studie bei höherer Dosierung vereinzelte ZNS - Nebenwirkungen.

Die Wirksamkeit von Tocainid beruht wahrscheinlich darauf, die Entstehung und Ausbreitung ektoper Reize distal des His'schen Bündels zu unterdrücken (Woosley et al., 1977).

Unsere Untersuchungen wurden an 4 Patienten der Neurologischen Klinik und zusätzlich an 2 gesunden Probanden vorgenommen. Das Alter variierte dabei zwischen

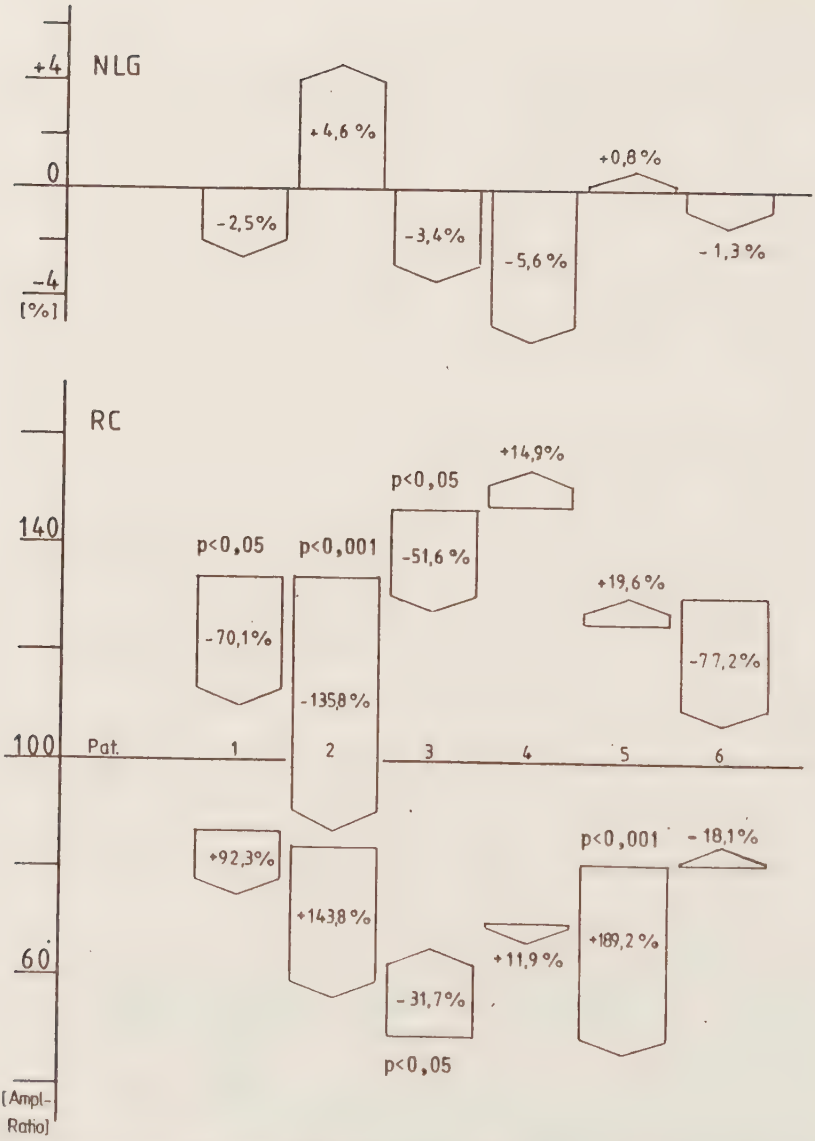

Abb.13: TOCAINID: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle. Besonders auffällig ist hier das völlige Verschwinden der Supernormalität bei Pat. 2. In den Fällen 4 und 5 handelte es sich um gesunde Probanden. Erläuterung des Schaubilds s. Kap.4.1.

20 und 55 Jahren.

Die Änderungen unter Medikation sind in *Abb.13* dargestellt. In der Mehrzahl der Fälle läßt sich eine Tendenz zur Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit ablesen. Patient 2 zeigt hier allerdings einen schwer einzuordnenden, gegensätzlichen Effekt.

Der Verlauf der RC - Kurve ist unter Tocainid - Therapie z.T. in erheblicher Weise modifiziert. Der extreme Befund von Patient 2 ist in *Abb.14* veranschaulicht. Die Phase der Supernormalität ist hier nicht mehr nachweisbar, die subnormale Periode dagegen verlängert und in ihrer Amplitude vergrößert.

Auch bei den Patienten 1 und 3 sind signifikante Einbußen der Supernormalitätsamplituden zu verzeichnen. Bei einem der gesunden Probanden (Fall 4) sind dagegen Super- und Subnormalität fast unverändert. In Fall 5 unterstützt zumindest die sehr starke Zunahme der Subnormalität die Ergebnisse von Pat. 1 und 2.

Die relative Refraktärperiode ist nur bei den beiden ersten Patienten merklich verlängert. Erwähnenswerte Veränderungen der absoluten Reizschwellen lassen sich nicht diagnostizieren.

4.7. ACTH und Corticoidpräparate

Unter dieser Rubrik wurden das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und die beiden synthetischen Corticosteroide Prednisolon und Dexamethason zusammengefaßt.

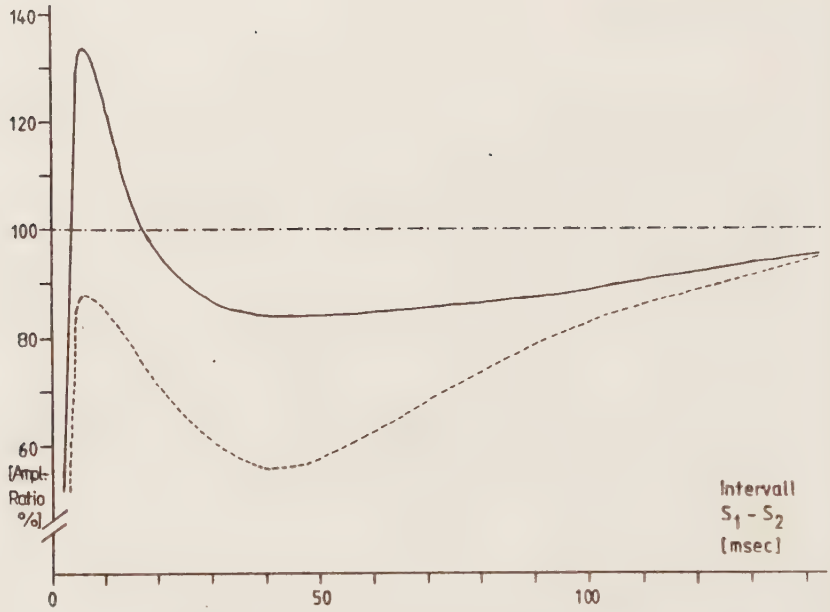

Abb.14: TOCAINID: Bei Pat.2 ist unter medikamentöser Therapie die supernormale Phase des Recovery Cycle nicht mehr nachzuweisen.

——— Recovery Cycle vor, ------ während der Therapie.

(vgl. Abb.13).

Sofern entsprechende Laborwerte verfügbar waren, wurden bei dieser Medikamentengruppe zusätzlich die K^+- und Na^+- Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt der Vor- und Nachuntersuchung miteinander verglichen, da Änderungen der Membranerregbarkeit bei diesen Medikamenten nur über Elektrolytverschiebungen zu erwarten sind.

Die untersuchten Patienten setzten sich aus 4 Männern und 6 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 28,4 Jah-

ren zusammen, der jüngste Patient war hierbei 18, der älteste 46 Jahre alt. Die Patienten 1 - 8 wurden mit Synacthen® (ACTH) behandelt, die Patienten 9 und 10 mit Fortecortin® (Dexamethason) bzw. Decortin H® (Prednisolon).

Die Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle sind in *Abb.15* dargestellt. Danach kommt es bei fast allen Patienten zu einer z.T. ausgeprägten Abnahme der NLG, der stärkste Verlust liegt mit 9,6 % bei Patient 5 vor.

Die Veränderungen im Erholungszyklus lassen sich dagegen keiner allgemeinen Tendenz unterordnen. Bei der Analyse der Super- und Subnormalitätsamplituden zeigen sich signifikante Effekte in beiden Richtungen. Auffällig ist bei Pat. 5 ,daß hier die stärkste NLG - Einbuße zu verzeichnen ist, gleichzeitig jedoch Abweichungen des Recovery Cycle nur in sehr diskreter Form zu beobachten sind.

Weiterhin scheinen die Effekte bei Medikation mit Synacthen® etwas stärker ausgeprägt zu sein als bei Verwendung der beiden Corticosteroide Dexamethason und Prednisolon.

In *Tab.5* sind die Veränderungen der K^+- und Na^+- Serumkonzentrationen erläutert. Demnach findet sich bei den Patienten mit den deutlichsten Supernormalitätszunahmen ein leichter Anstieg der K^+- Konzentration im Blut. Ansonsten sind die Elektrolytkonzentrationen nur geringen Schwankungen unterworfen, eine Korrelation mit den neurologischen Befunden fällt daher schwer.

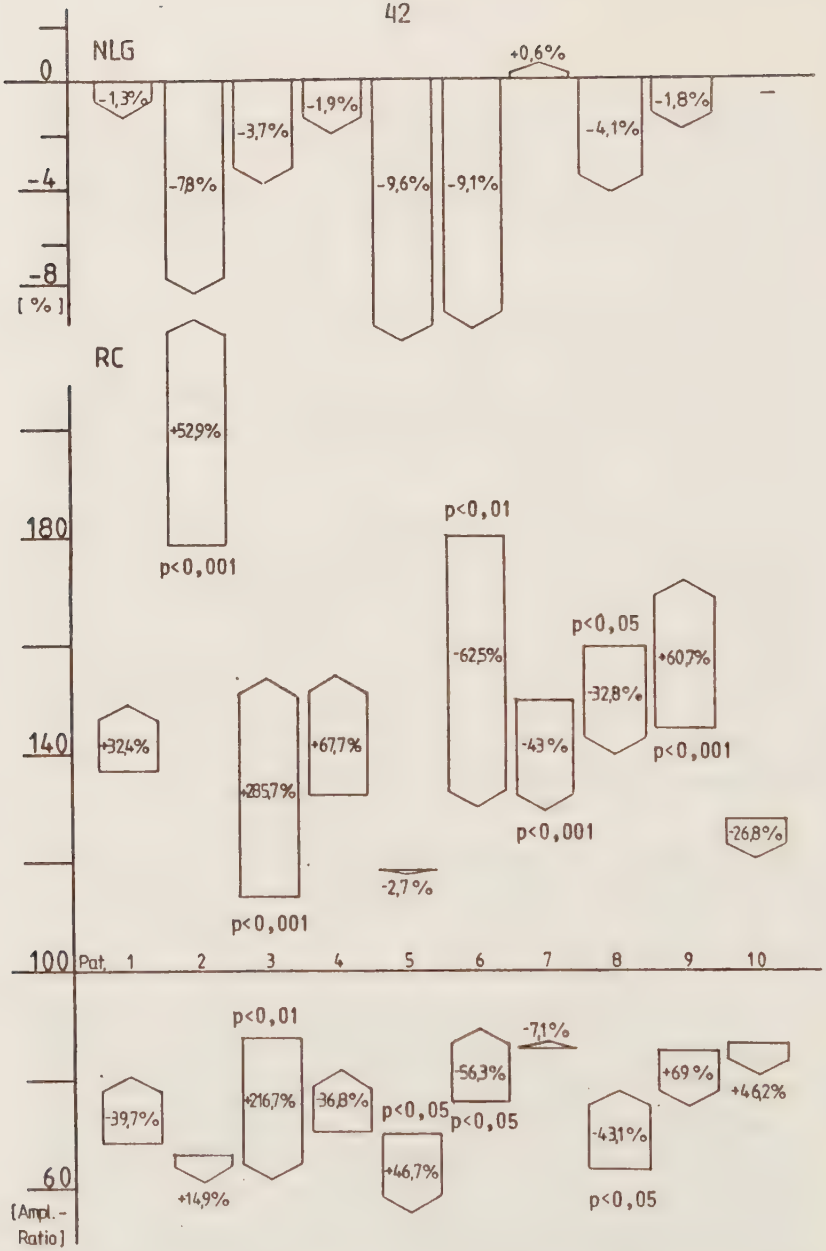

Abb.15: ACTH und CORTICOID - Präparate: Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle. Pat.9 erhielt Fortecortin® (Dexamethason), Pat.10 Decortin® H (Prednisolon). Die übrigen Pat. wurden auf Synacthen® (ACTH) eingestellt. Erläuterung des Schaubilds s. Kap.4.1.

Patient	Medikament	K^+ [mval/l]			Na^+ [mval/l]		
		o. Med.	Diff.	m. Med.	o. Med.	Diff.	m. Med.
1	Synacthen® (ACTH)	4,2	-0,2	4,0	144	+1	145
2		3,7	+0,4	4,1	142	+4	146
3		3,9	+0,8	4,7	145	-3	142
4		4,7	-0,5	4,2	142	+1	143
5		4,2	+0,2	4,4	143	-2	141
6		4,5	-0,1	4,4	143	-2	141
10	Decortin H® (Prednisolon)	4,5	-0,8	3,7	141	-1	142

Tab.5: Zusammenstellung der Serumkonzentrationen von Na^+ und K^+ vor und während der Behandlung mit Synacthen® (ACTH) bzw. Decortin® H (Prednisolon).

5. METHODISCHE PROBLEME

Das von uns verwendete, apparative System erlaubt genauere Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle, als dies bei normalen, klinischen Routineuntersuchungen der Fall ist. Trotz dieser hohen Meßgenauigkeit dürfen für die Interpretation der Ergebnisse einige Faktoren nicht unerwähnt bleiben, die im ungünstigen Falle zu einer Verzerrung der Meßergebnisse führen können.

5.1. Temperatur

Der Einfluß von Temperaturschwankungen auf die Erregungs- und Fortleitungseigenschaften peripherer Nerven ist schon in den ersten neurophysiologischen Experimenten erkannt worden.

So demonstrierten Gasser und Erlanger (1930) im Tierversuch die Verkleinerung des negativen und positiven Nachpotentials bei artifizieller Abkühlung des Nerven auf etwa 10°C.

Bei Studien am menschlichen Nerven ergab sich auch bei kleineren Temperaturunterschieden eine starke Verlängerung der RRP sowie eine Abnahme der Amplitude von Super- und Subnormalität (Bergmans, 1970). Zudem erscheint der Gipfel der supernormalen Periode später als beim normal temperierten Nerven..

Um diesen Befunden Rechnung zu tragen, wurde in unseren Versuchen auf eine weitgehende Temperaturkonstanz wertgelegt. Der untersuchte Arm wurde hierzu mit einem Fell-

tuch warmgehalten, bei besonders niedriger Hauttemperatur wurde die Extremität vor der Untersuchung erwärmt.

Mit Hilfe dieser Maßnahmen wurden die Temperatureinflüsse so gering wie möglich gehalten, während der ungefähr halbstündigen Untersuchung ergab sich meist ein leichter Temperaturanstieg um max. 1 - 1,5°C.

Diese Messungen wurden allerdings an der Hautoberfläche vorgenommen, in den tieferliegenden Gewebsschichten werden diese Temperaturschwankungen dagegen auf ein Minimum reduziert. Aus diesem Grunde wurde in unserer Studie auf die Anwendung statistischer Korrekturfaktoren, wie sie von Lang et al.(1977) vorgeschlagen wurden, verzichtet.

5.2. Entspannung

Die Güte der Entspannung wirkt sich naturgemäß mehr auf die Meßwerte des Recovery Cycle aus als auf die Nervenleitgeschwindigkeit, da schon einzelne Artefakte die Höhe des registrierten Aktionspotentials verfälschen können.

Besonders bei der Erstuntersuchung waren einige Patienten nervös und aufgeregt, was manchmal zu einer unwillkürlichen Anspannung der Armmuskulatur, z.T. auch der Schulterpartie führte. Die Störpotentiale, die dadurch provoziert wurden, beeinträchtigten die Genauigkeit der Meßwerte. Da jedoch in den verwendeten Amplitudenquotienten 2 Einzelwerte eingehen, nämlich die Amplituden bei konditionierter und bei unkonditionierter Reizung, können sich eingeschlichene Fehler entweder

eliminieren oder aber addieren. Um diese Fehlergröße möglichst klein zu halten, wurden ausreichend viele Meßwerte mit Hilfe eines Averagere gemittelt.

5.3. Lokale Durchblutungsverhältnisse

Wie die zahlreichen Versuche bei künstlich erzeugter Ischämie gezeigt haben, spielt die Durchblutung im perineuralen Gewebe für die regelrechte Funktion des Nerven eine tragende Rolle.

Dieser Punkt wurde bei unseren Untersuchungen insofern berücksichtigt, daß z.B. beim Vorliegen eines Haematoms infolge einer zuvor durchgeführten Blutabnahme auf die andere Extremität ausgewichen wurde.

Zudem wurde darauf geachtet, daß die Elektroden unter nicht zu starkem Druck befestigt wurden. Gilliatt and Willison (1963) hatten in ihren Untersuchungen des N. medianus bei allzu straffem Anlegen der Elektroden ein völliges Verschwinden der Supernormalität beobachtet.

6. DISKUSSION

Die durchschnittliche sensible **Nervenleitgeschwindigkeit** des N. medianus betrug bei dem von uns untersuchten, nicht unter dem Einfluß von membranaktiven Medikamenten stehenden Patientenkollektiv 66,0 m/s (n= 45). Dieser Wert steht in recht guter Übereinstimmung mit entsprechenden Angaben anderer Autoren.

So ermittelten Gilliatt and Willison (1963) bei 2 gesunden Probanden Werte von 65,5 bzw. 69 m/s. Kemble and Peiris (1967) fanden bei der Untersuchung von 26 erwachsenen Probanden eine mittlere sensible Nervenleitgeschwindigkeit von 64,23 m/s. Durch Registrierung an unterschiedlichen Armsegmenten konnte hier zudem eine von proximal nach distal abnehmende NLG registriert werden. Dieser Befund macht deutlich, von welcher Wichtigkeit es ist, für einen Vergleich von NLG - Angaben stets von derselben Meßstrecke auszugehen. Es hat sich als günstig erwiesen, diese Messungen zwischen dem Handgelenk und der Bicipitalrinne vorzunehmen, da hier der N. medianus recht oberflächlich zu liegen kommt und in genügend großer Länge untersucht werden kann.

Nielsen (1973) errechnete an einer größeren Zahl von Probanden (n= 48) eine Durchschnittsgeschwindigkeit von 65,6 m/s; spätere Experimente von Nielsen and Kardel (1974) ergaben 63,5 m/s (n= 22).

Eine derartige Übereinstimmung der Mittelwerte darf allerdings nicht vergessen lassen, daß z.T. erhebliche interindividuelle Variationen der NLG vorliegen. Bei unseren Patienten war die Streubreite der Einzelwerte

vergleichsweise groß (SD= 5,4 m/s).

Eine mögliche Erklärung dürfte darin bestehen, daß hier nicht wie in den oben genannten Untersuchungen von jüngeren, gesunden Probanden ausgegangen wurde, sondern von Patienten mit einem Lebensalter zwischen 16 und 64 Jahren mit einer entsprechend größeren Streuung der Leitgeschwindigkeitswerte.

In Kap.3.1.2.1. wurde der **Einfluß des Geschlechts** auf die Nervenleitgeschwindigkeit untersucht. Bei der weiblichen Patientengruppe konnten im Durchschnitt höhere Werte (70,0 m/s) festgestellt werden als bei den männlichen Patienten (64,6 m/s).

Damit besteht ein Widerspruch zu den Ergebnissen von Nielsen (1973), der hinsichtlich der NLG keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern erkennen konnte.

Da in unserer Studie die altersmäßige Zusammensetzung bei Frauen und Männern annähernd gleich war, kann der Altersfaktor nicht zur Erklärung des beobachteten Phänomens herangezogen werden. Die Vermutung, daß die sensible NLG bei den beiden Geschlechtern tatsächlich differiert, wird durch statistische Erhebungen von Lang et al.(1977) erhärtet. La Fratta and Smith (1964) beobachteten bei Messungen der motorischen NLG des N. ulnaris eine höhere NLG bei den weiblichen Probanden, wodurch unsere Befunde unterstützt werden.

Die in Kap.3.1.2.2. untersuchte **Altersabhängigkeit** der NLG erwies sich als signifikant ($p < 0,01$). Damit konnten entsprechende Resultate anderer Autoren bestätigt werden.

So fanden Norris et al. (1953) bei einer Reihenuntersuchung von 175 Personen eine mit zunehmendem Alter abnehmende motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris. Downie and Scott (1967) stellten bei Messungen am N. radialis fest, daß die Probanden unter 40 Jahren eine etwas höhere NLG aufwiesen als die Gruppe der über 40 - jährigen. Damit in Einklang stehen Untersuchungsergebnisse von Kemble (1967) , der v.a. bei männlichen Personen eine deutliche Reduktion der NLG des N. medianus im Alter registrierte. Auch Nielsen (1973) stellte eine mit zunehmendem Alter kleiner werdende NLG fest ($p < 0,001$).

Dieser Alterungsprozeß dürfte auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein. So machen Norris et al. (1953) für die Verringerung der Leitgeschwindigkeit im Alter v.a. metabolische Verschiebungen verantwortlich, die die Permeabilität der Nervenmembran und die membraneigenen Transportsysteme in ungünstiger Weise beeinflussen können. Daneben werden lokale ischämische Zustände infolge vaskulärer Veränderungen für möglich gehalten. Die Erklärung durch Temperaturveränderungen im umgebenden Bindegewebe findet in dieser Publikation dagegen keine Unterstützung. Auch der selektive Ausfall der am schnellsten leitenden Axone, wie er von Corbin and Gardener (1937) bei Untersuchungen menschlicher Rückenmarksfasern vermutet-worden war, konnte hier nicht eindeutig verifiziert werden.

Kemble (1967) hält eine solche partielle Degeneration ebenfalls für unwahrscheinlich, nach seiner Ansicht kommt die Geschwindigkeitsverlangsamung im Alter durch eine generelle Reduktion bei allen Faserdurchmessern zustande. Die Ergebnisse von Nielsen (1973) weisen in

dieselbe Richtung, da in seinen Versuchen die schnell und langsam leitenden Faseranteile in gleichem Maße dem Alterungsprozeß unterworfen waren.

Ob sich die Einschränkung der neuronalen Fortleitung primär histologisch oder elektrophysiologisch begründen läßt, bedarf einer weiteren Untersuchung.

Wird die Reizstromstärke derart einreguliert, daß sich an der Ableiteelektrode ein Nervenaktionspotential von nur 1/3max. Amplitude ergibt, erscheint der erste positive Peak des Aktionspotentials später als bei maximaler Stimulation.

Die Leitgeschwindigkeit bei submaximaler Reizung betrug in unseren Messungen durchschnittlich 64,9 m/s und war damit um 1,1 m/s geringer als der entsprechende Wert bei Maximalreizung.

Hiermit in Übereinstimmung stehen Befunde von Stöhr (1981b), nach denen die Latenz für einen knapp überschwelligen Reiz in fast allen Fällen ca. 0,15 ms länger war als bei maximaler Stimulation.

Diese Tatsache ließe sich dadurch erklären, daß die schneller leitenden Faseranteile eine höhere Reizschwelle besitzen und daher erst bei Verwendung grösserer Reizstromstärken miterregt werden.

Da sich jedoch in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen gegenteilige Befunde ergeben haben, müssen für die Erklärung des beobachteten Phänomens andere Faktoren als Unterschiede in den Schwellenstromstärken herangezogen werden.

So muß berücksichtigt werden, daß sich bei Steigerung der angelegten Reizstromstärke die Dispersion des Reizimpulses an der Nervenmembran vergrößert.
Der Reizort am Nerven wird dadurch vorverlagert, die zur Bestimmung der Leitgeschwindigkeit gemessene Strekke zwischen Reiz- und Ableiteort entsprechend verkürzt. Folge ist eine bei höherer Reizstromstärke scheinbar vergrößerte Nervenleitgeschwindigkeit.

Neben diesem elektrophysiologischen Aspekt dürften auch anatomische Gegebenheiten des Nerven eine Rolle spielen. So ist es denkbar, daß die langsamer leitenden Fasern aufgrund eines bestimmten Verteilungsmodus innerhalb des Nervenfaserbündels etwas näher an der Reizelektrode zu liegen kommen als die Faseranteile mit höherer Nervenleitgeschwindigkeit. Somit wäre es erst bei Anwendung größerer Reizstromstärken möglich, auch die weiter entfernten, schneller leitenden Fasern mitzuerregen. Auch so fänden die bei Steigerung der Reizstärke gemessenen Leitgeschwindigkeitserhöhungen ihre Erklärung.

Wie aus Kap.3.1.4. hervorgeht, lassen sich die Ermüdungserscheinungen, die während einer einzelnen Untersuchung auftraten, nicht bei allen Patienten beobachten.

Dennoch konnte in der Mehrzahl der Fälle bei gleichbleibender Reizstromstärke im Laufe der Untersuchung eine leichte Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit sowie eine Verringerung der erzielbaren Potentialamplituden verzeichnet werden.

Diese Ermüdungstendenzen lassen sich wohl vor allem darauf zurückführen, daß die applizierten Impulsstärken natürlich weit über die Größenordnungen bei normaler, physiologischer Reizübermittlung hinausgehen.

Die verwendete Reizfrequenz von 2/sec ist dagegen sehr klein, sodaß die bei tetanischen Reizfolgen beobachteten Einflüsse auf den Membranzustand des Nerven (Bergmans, 1970) vermutlich keine Rolle spielen.

Die bei einigen Patienten festgestellte, leichte Zunahme der Leitgeschwindigkeit während der Untersuchung ist dagegen schwerer zu deuten. Wahrscheinlich sind hierfür tatsächlich intraexperimentelle Änderungen, wie etwa eine leichte Temperaturzunahme in den perineuralen Gewebsschichten verantwortlich.

In Kap. 3.2. zeigten sich bei der Registrierung des Recovery Cycle ähnlich wie bei der Messung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit z.T. erhebliche interindividuelle Abweichungen. Die Amplitude der Supernormalität schwankte zwischen 111 und 198 %, die der Subnormalität zwischen 49,5 und 88,5 %.

Entsprechend der Streuung der Leitgeschwindigkeits-Meßwerte, tragen auch bei der Zusammenstellung der RC - Kurven die einzelnen neurologischen Krankheitsbilder in kleinerem oder größerem Maße zu der großen Variationsbreite bei. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Bericht von Shagass and Schwartz (1962) zu werten. Sie konnten bei der Registrierung evocierter Potentiale des somatosensorischen Cortex grundlegende Ähnlichkeiten mit den Verhältnissen im peripheren Nervensystem

feststellen, so etwa die Existenz von Super- und Subnormalität. Vor allem bei Patienten mit psychotisch-depressiven Syndromen ließ sich eine verzögerte Rückgewinnung der vollen Erregbarkeit verzeichnen. In entsprechender Weise könnten demnach auch im peripheren Nervensystem durch verschiedene pathophysiologische Zustände Einflüsse auf den Recovery Cycle zustande kommen.

Wie unsere Untersuchungen bestätigen, sind Relative Refraktärperiode (RRP), super- und subnormale Phase als obligate Bestandteile des Recovery Cycle anzusehen. Die in *Tab. 3* zusammengestellten Parameter der Durchschnittskurve stehen mit den Ergebnissen anderer Autoren in recht guter Übereinstimmung.

So hatte in unseren Versuchen die Nervenmembran durchschnittlich 3,34 ms nach Applikation des konditionierenden Reizes ihre volle Erregbarkeit wiedererlangt. Stöhr (1981a) hatte für diesen Wert 3,24 ms ermittelt. Für motorische Fasern gab Bergmans (1970) die Dauer der Refraktärzeit mit 2 - 5 ms an.

Die Wiedererlangung der vollen Erregbarkeit ist dabei gleichzeitig mit der Rückgewinnung der normalen Nervenleitgeschwindigkeit abgeschlossen, die Länge der Refraktärperiode kann daher als Maß für beide Erholungsprozesse betrachtet werden (Gilliatt and Willison, 1963).

Die Phase der Supernormalität hatte bei unseren Patienten bei 5,81 ms ihren Gipfel, Stöhr (1981a) hatte einen Wert von 6,7 ms angegeben, wobei der Übergang in die Subnormalität nach durchschnittlich 19,5 ms erfolgte. Der entsprechende Wert in unserer Studie lag dagegen bei 16,8 ms.

Wie in Kap. 3.2.4. erläutert, schloß sich in unserer Untersuchung an die Phase der Supernormalität stets eine subnormale Periode an. Die diesbezügliche Vermutung von Gilliatt and Willison (1963) wurde damit bestätigt. Die Erholung des Nerven, d.h. die vollständige Rückgewinnung seiner Erregbarkeit, war bei unseren Patienten nach durchschnittlich 156 ms abgeschlossen. In der entsprechenden Untersuchung von Stöhr (1981a) war der Recovery Cycle nach 120 - 200 ms beendet.

Bergmans (1970) hatte bei Versuchen an menschlichen, motorischen Fasern des N. medianus und des N. ulnaris eine mittlere Dauer des RC von 100 ms konstatiert. Der Erholungszyklus sensibler Nerven scheint damit etwas langsamer abzulaufen als der der motorischen Anteile.

In Kap. 4 wurde über den Einfluß verschiedener, in der Neurologie häufig verwendeter Pharmaka auf die sensible Nervenleitgeschwindigkeit und die einzelnen Abschnitte des Recovery Cycle berichtet.

In allen bisherigen Abhandlungen zu diesem Thema wurden nur Veränderungen der Leitgeschwindigkeit untersucht. Bei fast allen Präparaten war dabei die NLG entweder unverändert oder aber verringert (Swift et al., 1979); über eine durch medikamentöse Therapie gesteigerte Leitgeschwindigkeit finden sich dagegen keine Hinweise.

Durch die alleinige Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit läßt sich nicht ermitteln, ob sich die Membranverhältnisse im Sinne einer Depolarisation oder aber einer Hyperpolarisation verschoben haben.

So führt eine ausgeprägte, artifizielle Depolarisation des Nerven, etwa durch Unterbrechung der Blutversorgung (Stöhr, 1981b) oder durch Erzeugung von Hyperkaliämie (Graham, 1932, Seneviratne et al., 1972) wegen zunehmender Inaktivation des Na^+- Systems zu einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit, wahrscheinlich auch zu dekrementaler Fortleitung (Nielsen and Kardel, 1974). Andererseits wird bei einer starken Hyperpolarisation der Abstand des aktuellen Membranpotential vom Schwellenpotential sehr groß, was sich ebenfalls negativ auf die NLG auswirkt (Stöhr, 1981b).

Die Höhe der Nervenleitgeschwindigkeit wird demnach vermutlich von zwei gegenläufigen Mechanismen bestimmt, die beide einen negativen Einfluß auf die Fortleitung des Nerven ausüben können.

Bei normalem Polarisationszustand des Nerven befinden sich die Aktivierbarkeit des Na^+- Systems und der Abstand zum Schwellenpotential in einem optimalen Verhältnis. Bei einer Depolarisation wird zwar der Abstand zum Schwellenpotential geringer, doch erlangt hier die Inaktivation des Na^+- Systems eine größere Bedeutung: die Leitgeschwindigkeit sinkt. In entsprechender Weise kommt es bei einer Hyperpolarisation zu einer starken Entfernung vom Schwellenpotential, die durch die gleichzeitig gesteigerte Einsatzfähigkeit des Na^+-Systems nicht kompensiert werden kann, Folge ist auch hier eine Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit.

Dies legt die Vermutung nahe, daß die Leitfähigkeit des peripheren Nerven bei normalen, physiologischen Membranverhältnissen als optimal anzusehen ist und jede Beeinflussung dieses Optimalzustandes, etwa durch De- oder Hyperpolarisation der Membran, eine Verminderung der NLG nach sich zieht.

Die eben genannte Hypothese geht davon aus, daß Einschränkungen der Nervenleitgeschwindigkeit hauptsächlich auf Störungen des neuronalen Elektrolythaushaltes zurückzuführen sind. Von einem anderen Ansatzpunkt geht Simpson (1962) aus. Demnach ist die Konstanz der Verhältnisse innerhalb der Myelinscheide für die Funktionstüchtigkeit des Nerven von essentieller Bedeutung. Dagegen sollen selbst starke Schwankungen der Plasmakonzentrationen eine untergeordnete Rolle spielen, da die Nervenscheide nur einen geringen transmembranalen Transport von Ionen zuläßt.

Die von uns durchgeführte Messung des Recovery Cycle bietet den Vorteil, die Polarisationsrichtung eindeutiger bestimmen zu können. So deutet eine Verkleinerung der supernormalen Phase bzw. eine Steigerung der Subnormalität auf eine Depolarisation der Nervenmembran hin. Diesbezügliche Zusammenhänge lässen sich aus den Resultaten von Versuchen bei Ischämie (Bergmans, 1970; Stöhr, 1981b) und bei Hyperkaliämie (Seneviratne et al., 1972) ableiten.

Dementsprechend äußern sich Hyperpolarisationseffekte in einer Vergrößerung der Supernormalität und einer Einschränkung der subnormalen Periode (Stöhr et al., 1981).

Unter den eben genannten Gesichtspunkten wurden die Meßergebnisse vor und während medikamentöser Therapie verglichen.

Die beobachteten Veränderungen unter Therapie mit **Phenytoin** wurden in Kap. 4.2. behandelt.

Hinsichtlich der Nervenleitgeschwindigkeit ließ sich nur bei einem Teil der Patienten eine geringe Verlangsamung feststellen. Diese Ergebnisse passen zu der in der Literatur recht häufig beschriebenen Abnahme der NLG unter Phenytoin - Medikation. So werden die Geschwindigkeitseinbußen, die im Tierexperiment bei intravenöser Injektion zustande kommen (Morell et al., 1958; Marcus et al., 1981), bei peroraler Verabreichung nicht so deutlich zutage treten.

Wie aus *Abb.9* ersichtlich wird, lagen die DPH - Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung alle im therapeutischen Bereich oder nur unwesentlich darunter, sodaß von einer abgeschlossenen Einstellung auf das Medikament ausgegangen werden kann. Dieser Faktor dürfte demnach die Interpretation der Meßergebnisse nicht beeinflussen.

Die von uns registrierten Änderungen des Recovery Cycle scheinen jedoch zu bestätigen, daß auch bei Anwendung therapeutischer Dosen von DPH axonale Einflüsse vorhanden sind.

So war bei fast allen untersuchten Patienten die Supernormalität mehr oder weniger stark verkleinert. Durch die Wirkung des Medikaments dürfte also tatsächlich eine Depolarisation und eine dadurch bewirkte Erregbarkeitsminderung hervorgerufen worden sein.

Die Wirkung des DPH auf die RC - Kurve dürfte in erster Linie darauf beruhen, daß die während eines Aktionspotentials ablaufenden Ionenströme beeinflußt werden.

So konnten Lipicky et al. (1972) durch Experimente an Tintenfischen einen durch DPH verringerten Einwärtsstrom von Na^+- Ionen nachweisen. Nach neueren Erkenntnissen von Lewis jr. (1981) wird durch den Einfluß von DPH außerdem der spannungsabhängige Auswärtsstrom von K^+- Ionen reduziert. Da dieser K^+- Efflux während der Repolarisationsphase des Nerven jedoch einen maßgeblichen Faktor für das Zustandekommen der supernormalen Periode darstellt, wird die beobachtete Einbuße der Supernormalität erklärbar.

Bei langwährender DPH - Therapie dürften neben der oben genannten Wirkung auf die Ionenströme auch andere Faktoren eine Rolle spielen. Lovelace and Horwitz (1968) hatten bei Patienten mit peripheren Neuropathien infolge langdauernder DPH - Therapie eine Verlangsamung der NLG beobachtet. Aufgrund elektromyographischer Befunde kamen sie dabei zu der Auffassung, daß hierfür eine segmentale Demyelinisierung der Nervenfasern verantwortlich ist. Weiterhin muß ein selektiver Ausfall von großkalibrigen, schnelleitenden Faseranteilen diskutiert werden.

Obwohl das **Carbamazepin** hinsichtlich Struktur und Wirkungsweise einige Ähnlichkeiten mit dem vorher untersuchten Phenytoin besitzt, sind die Änderungen des RC hier nicht so eindeutig.

Wie aus Kap. 4.3. ersichtlich ist, lassen sich bezüglich der Supernormalitätsamplituden recht konträre Befunde ablesen. So liegen sowohl Veränderungen in depolarisierender wie auch in hyperpolarisierender Richtung vor. Diese Widersprüchlichkeit ist recht schwer zu deuten; erst Untersuchungen an einem zahlenmäßig größeren Patientenstamm werden hier weitere Rückschlüsse erlauben.

Die sensible NLG zeigt dagegen eine klare Tendenz zur Verlangsamung, dieser Effekt ist bei weitem ausgeprägter als beim Phenytoin. Dieser Befund steht in Einklang mit den Resultaten von Danner (1981), der über eine während einer Carbamazepintherapie auftretende Verlangsamung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit berichtet.

Honda and Allen (1973) hatten zuvor bei Versuchen an Ratten eine Erhöhung der Reizschwelle und eine Verlangsamung der Leitgeschwindigkeit beobachtet. Chakrabarti and Samantaray (1976) konnten dagegen bei 54 Patienten, die wegen einer diabetischen peripheren Neuropathie mit Carbamazepin therapiert wurden, keine Einbuße der NLG verzeichnen.

Die verschiedenen Angriffspunkte des Diazepams an den einzelnen Abschnitten des Nervensystems sind bisher nur unvollständig erforscht. Eine der hauptsächlichen metabolischen Wirkungen des Diazepams besteht darin, die Aktivität des zentralen Hemmstoffes GABA zu verstärken. Entsprechende Effekte wurden von Gallager (1978) bei Versuchen an zentralen Nervenfasern von Ratten beobachtet.

Des weiteren kommt es unter dem Einfluß von Diazepam zu einer Aktivitätshemmung von Hirnstammfasern (Przybala and Wang, 1968), einer Verstärkung der präsynaptischen Hemmung (Stratten and Barnes, 1971) sowie zu einer Hemmung von polysynaptischen Spinalreflexen und fusimotorischer Aktivität (Brausch et al., 1973).

Wie in Kap. 4.4. nachgewiesen werden konnte, bestehen neben diesen synaptischen Wirkungen des Diazepams offensichtlich auch direkte axonale Effekte.

So kommt es unter Therapie mit Valium zu einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. In diesem Zusammenhang ist es jedoch bemerkenswert, daß in keinem der Fälle eine Abnahme der Supernormalität und damit eine Tendenz zur Depolarisation nachgewiesen werden konnte. Es waren vielmehr leichte Hyperpolarisationseffekte zu beobachten. Diese Tatsache gibt weiteren Anlaß zu der Vermutung, daß Verlangsamungen der sensiblen NLG nicht immer durch Verschiebungen in depolarisierender Richtung zustandekommen müssen.

Wie aus Kap. 4.5. hervorgeht, läßt sich der Einfluß von Lithium auf die sensible NLG keiner allgemeinen Tendenz unterordnen.

In der Literatur wird der Einfluß des Lithiums auf die neuronale Fortleitung uneinheitlich beurteilt. Girke et al. (1975) fanden sowohl bei manisch - depressiven Patienten wie auch bei gesunden Probanden eine unter Lithium - Therapie reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit.

Dieser Beobachtung stehen jedoch Befunde bei Lithium - Überdosierung entgegen. So konnten Brust et al. (1979) im Verlaufe einer generalisierten Polyneuropathie durch Lithiumintoxikation zu keinem Zeitpunkt eine Verringerung der Leitgeschwindigkeit feststellen. In einem anderen Fall berichten Uchigata et al. (1981) über eine nur geringe Verlangsamung der NLG des N. suralis.

Die Änderungen der Supernormalitätsamplituden lassen bei unseren Patienten Parallelen zu den Befunden bei Diazepam - Therapie erkennen. Die Vergrößerung der supernormalen Periode spricht für einen hyperpolarisierenden Effekt des Medikaments. Diese Vermutung bedarf allerdings

einer weitergehenden Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv.

Das überwiegend als Antiarrhythmicum eingesetzte Medikament Tocainid besitzt nach unseren, in Kap. 4.6. abgehandelten Untersuchungsergebnissen nicht nur die bekannten Wirkungen auf das autonome Erregungssystem des Herzens (Woosley et al., 1977), sondern daneben auch Einflüsse auf die Aktivierbarkeit peripherer, sensibler Nervenfasern.

So ließ sich in unseren Untersuchungen bei 4 von 6 Patienten eine Abnahme der NLG verzeichnen. Noch ausgeprägter waren jedoch die Veränderungen der Super- und Subnormalitätsamplituden, die in z.T. signifikanter Weise Depolarisationseffekte der Nervenmembran deutlich machten.

Besonders evident wurden diese Änderungen des RC bei den Befunden von Pat. 2 *(s. Abb.14)*. In diesem Fall ging die Einbuße der Supernormalität so weit, daß sich an die Refraktärzeit direkt die subnormale Phase anschloß und eine supernormale Erregbarkeit nicht mehr nachzuweisen war.

In der Arbeit von Stöhr (1981b) wurde derselbe Effekt auch bei langdauernder Ischämie beobachtet und stellte somit ein Indiz für die starke Membrandepolarisation dar.

Gleichzeitig ließ sich bei unseren Patienten auch eine Veränderung der Subnormalität erkennen. In einigen Fällen war diese Phase prolongiert und in der Amplitude vergrößert.

Nach diesen Befunden besitzt das Tocainid also nicht nur Wirkungen auf das herzspezifische, sondern daneben auch auf das periphere Nervensystem. Wenn man von grundlegend ähnlichen Erregungsmechanismen beider Systeme ausgeht, könnte demnach die Unterdrükkung ektoper Reize im autonomen Herzleitungssystem durch eine starke Membrandepolarisation zustandekommen. Bei einer progredienten Depolarisation würde es nämlich wegen der zunehmenden Inaktivierung des schnellen Na^+- Systems zu einem Verlust der Nervenerregbarkeit und schließlich zur kathodischen Depression kommen (Seneviratne et al., 1972; Stöhr, 1981b).

In Kap. 4.7. wurden **ACTH** und zwei synthetische **Corticoidpräparate** auf ihre neuronale Wirksamkeit hin untersucht.

Das Adenohypophysenhormon ACTH besitzt in seiner Eigenschaft als glandotrope Substanz eine ganze Reihe von Erfolgsorganen. Durch diese multifunktionelle Wirkungsweise wird die Vielzahl der unterschiedlichen Effekte des ACTH verständlich. Besondere Bedeutung ist dabei im Zusammenhang mit dem peripheren Nervensystem der Produktion von mineralocorticoiden Substanzen in der Nebennierenrinde zuzumessen. Durch die Ausschüttung etwa von Aldosteron kommt es zu einer verstärkten Retention von Na^+ und einer ebenfalls gesteigerten K^+- Ausscheidung, wobei beide Effekte allerdings unabhängig voneinander ablaufen (Myles and Daly, 1974). Da diese beiden Ionen für die Erregungs- und Fortleitungsfunktion der peripheren Nervenfaser eine dominierende Rolle spielen, wäre bei einer Konzentrationsänderung dieser Elektrolyte ein Polarisationseffekt und damit eine Änderung des Erregungsverhaltens durchaus denkbar.

Unsere Untersuchungsergebnisse machen deutlich, daß eine derart komplexe Wirkungsweise des ACTH auch z.T. konträre Einflüsse auf das Polarisationsverhalten des Axons hervorrufen kann. Zudem vermag ein Polarisationseffekt in Abhängigkeit von seiner Stärke ganz gegensätzliche Wirkungen auf die Aktivierbarkeit der Nervenmembran zu entfalten. Wie Versuche bei Ischämie zeigen, kommt es bei geringgradiger Depolarisation zu einer Annäherung an das kritische Schwellenpotential und damit zu einer Steigerung der Nervenerregbarkeit. Bei weiter zunehmender Depolarisation tritt jedoch wegen der fortschreitenden Inaktivation des Na^+- Systems der gegensätzliche Effekt ein (Stöhr, 1981b).

Es wäre durchaus möglich, daß nach längerer Therapiedauer eine eindeutigere Beziehung zwischen Verschiebungen im Ionenhaushalt und Veränderungen des Recovery Cycle hergestellt werden könnte.

Überraschenderweise waren die Auswirkungen des ACTH auf die sensible NLG recht eindeutig. Fast bei allen Patienten konnte eine Verlangsamung registriert werden, z.T. in sehr markanter Weise.

Die Wirkungen der beiden synthetischen Corticosteroide Prednisolon und Dexamethason waren im Gegensatz zu den ACTH - Effekten wenig ausgeprägt. Dies wird dadurch verständlich, daß diese beiden Substanzen nur geringe mineralocorticoide Eigenschaften besitzen.

Betrachtet man die Wirkungen der oben abgehandelten Medikamentengruppen im Zusammenhang, so läßt sich bei der überwiegenden Zahl der untersuchten Substanzen eine Reduktion der sensiblen NLG feststellen *(Tab.6)*.

Daneben scheint durch den Einfluß der meisten Medikamente ein depolarisierender Effekt auf die Nervenmembran zustande zu kommen. Jedoch wird es nötig sein, zur endgültigen Abklärung dieser Erscheinungen weitere Untersuchungen an zahlenmäßig größeren Patientenkollektiven und über einen längeren Therapiezeitraum hinweg vorzunehmen.

MEDIKAMENT	N	durchschnittliche NLG-ÄNDERUNG	SD
1. Phenytoin	7	- 1,2 %	2,1 %
2. Carbamazepin	7	- 3,1 %	3,4 %
3. Diazepam	5	- 2,9 %	3,4 %
4. Lithium	3	+ 0,1 %	6,9 %
5. Tocainid	6	- 1,2 %	3,6 %
6. ACTH u. Corticoid-präparate	9	- 4,3 %	3,7 %

Tab.6: Änderungen der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) unter medikamentöser Therapie; Zusammenfassung.

7. ZUSAMMENFASSUNG

An Patienten der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen wurden vor und einige Tage nach Einstellung auf verschiedene, membranaktive Pharmaka Messungen der sensiblen Leitgeschwindigkeit des N. medianus vorgenommen.

Daneben wurden die nach Applikation eines Reizimpulses ablaufenden Erregbarkeitsschwankungen und deren Modifikation durch Medikamenteneinfluß untersucht. Die konsekutive Abfolge von Refraktärperiode, gesteigerter Erregbarkeit (Supernormalität) und verminderter Erregbarkeit (Subnormalität) war bei allen Patienten nachweisbar und wurde als "Recovery Cycle" (Erholungszyklus) bezeichnet.

Die durchschnittliche Nervenleitgeschwindigkeit ohne Medikamenteneinfluß betrug bei dem untersuchten Patientenkollektiv (n = 45) bei maximaler Reizung 66,0 m/s. Die weiblichen Patienten wiesen dabei höhere Werte auf als die männliche Patientengruppe; diese Beziehung war wegen der größen Streuung der Einzelwerte nicht signifikant.

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit war dagegen mit zunehmendem Alter in signifikanter Weise verlangsamt ($p < 0,01$).

Bei submaximaler Reizung, bei der sich als Reizantwort ein Nervenaktionspotential von nur 1/3max. Amplitude ergab, lag die Leitgeschwindigkeit um durchschnittlich 1,1 m/s unter dem Wert bei maximaler Stimulation.

Der Verlauf des Recovery Cycle wies eine ähnlich große Variationsbreite wie die Nervenleitgeschwindigkeit auf. Anhand der Meßergebnisse von 40 gut entspannten Patienten wurde eine Durchschnittskurve erstellt.

Hierbei war die Refraktärzeit durchschnittlich 3,34 ms nach Durchgang des Nervenaktionspotentials beendet, d.h. die volle Erregbarkeit der Nervenmembran wiedererlangt. Die darauffolgende, auf einer Membrandepolarisation beruhende Phase der Supernormalität hatte ihren Gipfel bei 5,81 ms und war nach 16,8 ms beendet. Die anschliessende, durch Membranhyperpolarisation zu erklärende subnormale Periode hatte nach 44,4 ms ihre größte Ausprägung und war nach ca. 156 ms abgeschlossen.

Für einige, in der neurologischen Praxis häufig eingesetzte membranaktive Medikamente wurden vor und während der Behandlung Messungen der Leitgeschwindigkeit und des Recovery Cycle vorgenommen. Auf diese Weise sollten mögliche, durch den Einfluß der Medikamente induzierte Veränderungen des Polarisationszustandes der Nervenmembran abgeklärt werden.

Bei Einstellung auf Phenytoin konnte bei den meisten Patienten eine leichte Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit registriert werden. Die Amplitude der Supernormalität war in z.T. signifikanter Weise verkleinert, wodurch ein depolarisierender Effekt des Medikaments wahrscheinlich wird.

Bei Behandlung mit Carbamazepin ließ sich eine deutliche Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit feststellen. Die Veränderungen im Erregungszyklus waren dagegen uneinheitlich.

Auch bei Medikation mit Diazepam nahm die sensible Nervenleitgeschwindigkeit ab. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Medikamenten konnten hier leichte Hyperpolarisationseffekte verzeichnet werden.

Der Einfluß von Lithium auf die Leitgeschwindigkeit war uneinheitlich. Dagegen ließ sich bei allen Patienten eine Vergrößerung der Supernormalitätsamplitude und damit ein ähnlicher Befund wie unter Diazepamtherapie erkennen.

Unter Tocainidtherapie war die Nervenleitgeschwindigkeit bei den meisten Patienten verringert. Der Verlauf des Recovery Cycle war in z.T. erheblichem Maße modifiziert, die Gesamtheit der Befunde weist auf einen relativ ausgeprägten Depolarisationseffekt des Medikaments hin. Aus diesem Grund kann angenommen werden, daß das Tocainid außer den Wirkungen auf das autonome Herzleitungssystem auch Effekte auf das periphere Nervensystem besitzt.

ACTH und zwei Corticoidpräparate wurden ebenfalls einer Untersuchung unterzogen. Hierbei war in fast allen Fällen die Nervenleitgeschwindigkeit verringert. Die Befunde des Recovery Cycle lassen dabei den Schluß zu, daß sowohl Depolarisations- als auch Hyperpolarisationseffekte zu einer Einschränkung der Fortleitungsfunktion führen können.

Nach diesen Befunden eröffnet sich die Möglichkeit, mittels der Bestimmung des Recovery Cycle indirekt Aussagen über pharmaka - induzierte Veränderungen des Nervenmembranpotentials im Sinne einer De- bzw. Hyperpolarisation zu treffen. Somit könnten Richtung

und Ausmaß der Membranwirksamkeit verschiedener Substanzen geprüft werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. BERGMANS, J. (1970) The Physiology of Single Human Nerve Fibers, Vander, Louvain

2. BIRKET - SMITH,E. and KROGH, E. (1971) Motor nerve conduction velocity during diphenylhydantoin intoxication, Acta Neurol. Scandinav., 47: 265 - 271

3. BLISS, T.V.P. and ROSENBERG, M.E. (1974) Supernormal conduction velocity in the olfactory nerve of the tortoise, J. Physiol. (London), 239: 60 -61 P

4. BRAUSCH, U., HENATSCH, H.D., STUDENT, C. and TAKANO, K. (1973) in: The Benzodiazepines, Ed. Gorattini, S., Mussini, E. and Randall, L.O., Raven Press, New York

5. BRUMLIK, J. and MORETTI, L. (1966) The effect of diphenylhydantoin on nerve conduction velocity, Neurol., 16: 1217 - 1218

6. BRUST, J.C.M., HAMMER, J.S., CHALLENOR, Y., HEALTON, E.B. and LESSER, R.P. (1979) Acute generalized polyneuropathy accompanying lithium poisoning, Ann. Neurol., 6: 360 - 362

7. CHAKRABARTI, A.K. and SAMANTARAY, S.K. (1976) Diabetic peripheral neuropathy. Nerve conduction studies before, during and after carbamazepine therapy, Aust. NZJ Med., 6: 565 - 568

8. CORBIN, K.B. and GARDENER, E.D. (1937) Decrease in number of myelinated fibres in human spinal roots with age, Anat. Rec., 68: 63 - 74

9. DANNER, R. (1980) Sural nerve conduction velocity during diphenylhydantoin therapy: a case report, Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 20: 519 - 528

10. DANNER, R. (1981) Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit beim Abklingen einer Diphenylhydantoinintoxikation und während des Beginns einer Carbamazepinmedikation, Arch. Psychiatr. Nervenkr., 229: 267 - 272

11. DOBKIN, B.H. (1977) Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin, Arch. Neurol., 34: 189 - 190

12. DOWNIE, A.W. and SCOTT, T.R. (1967) An improved technique for radial nerve conduction studies, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 30: 332 - 336

13. EISEN, A.A., WOODS, J.F. and SHERWIN, A.L. (1974) Peripheral nerve function in long - term therapy with diphenylhydantoin, Neurology, 24: 411 - 417

14. ENCINOZA, O. (1974) Nerve conduction velocity in patients on long - term diphenylhydantoin therapy, Epilepsia, 15: 147 - 154

15. ENGLER, R., RYAN, W., LE WINTER, M., BLUESTEIN, H. and KARLINER, J.S. (1979) Assessment of long-term antiarrhythmic therapy: studies on the

long - term efficacy and toxicity of tocainide, Am. J. Cardiol., 43: 612 - 618

16. GALLAGER, D.W. (1978) Benzodiazepines: potentation of a GABA inhibitory response in the dorsal raphe nucleus, Eur. J. Pharmakol., 49: 133 - 143

17. GARDNER - MEDWIN, A.R. (1972) An extreme supernormal period in cerebellar parallel fibres, J. Physiol. (London), 222: 357 - 371

18. GASSER, H.S. and ERLANGER, J. (1930) The ending of the axon action potential, and its relation to other events in nerve activity, Am. J. Physiol., 94: 247 - 277

19. GASSER, H.S. and GRUNDFEST, H. (1936) Action and excitability in mammalian A fibers, Am. J. Physiol., 117: 113 - 133

20. GILLIATT, R.W. and WILLISON, R.G. (1963) The refractory and supernormal periods of the human median nerve, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 26: 136 - 147

21. GIRKE, W., KREBS, F.A. and MULLER - OERLINGHAUSEN, B. (1975) Effects of lithium on electromyographic recordings in man: studies in manic - depressive patients and normal volunteers, Int. Pharmacopsychiatry, 10: 24 -36

22. GRAHAM, H.T. (1932) Modification of nerve after - potential and refractory period by changes of ionic environment: new cases of physiological

antagonism between univalent and bivalent cations, Am. J. Physiol., 104: 216 - 233

23. GRAHAM, H.T. and LORENTE DE NÓ, R. (1938) Recovery of blood - perfused mammalian nerves, Am. J. Physiol., 123: 326 - 340

24. GREENGARD, R. and STRAUB, R.W. (1958) After potentials in mammalian non - myelinated nerve fibers, J. Physiol. (London), 144: 442 - 462

25. HODGKIN, A.L. and HUXLEY, A.F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. Physiol. (London), 117: 500 - 544

26. HONDA, H. and ALLEN, M. (1973) The effect of an iminostilbene derivative (G 32883) on peripheral nerve, J. Med. Ass. Georgia, 62: 38 - 42

27. HOPF, H.C. (1968) Über die Veränderung der Leitfunktion peripherer motorischer Nervenfasern durch Diphenylhydantoin, Dtsch. Z. Nervenheilk., 193: 41 - 56

28. KEMBLE, F. (1967) Conduction in the normal median nerve: the different effect of ageing in men and women, Electromyography, 7: 275 - 288

29. KEMBLE, F. and PEIRIS, O.A. (1967) General observations on sensory conduction in the normal adult median nerve, Electromyography, 7: 127 - 140

30. LA FRATTA, C.W. and SMITH, O.H. (1964) A study of the relationship of motor nerve conduction velocity in the adult to age, sex and handedness, Arch. phys. Med., 45: 407 - 412

31. LANDON, D.N. and LANGLEY, O.K. (1969) Cationic binding at the node of Ranvier, J. Anat. (London), 105: 196

32. LANG, A.H., FORSSTRÖM, J., BJÖRKQVIST, S.-E. and KUUSELA, V. (1977) Statistical variation of nerve conduction velocity, J. Neurolog. Sci,, 33: 229 - 241

33. LEWIS jr., O.V. (1981) Diphenylhydantoin reduces the outward current of the action potential in Aplysia, Brain Research, 207: 234 - 238

34. LIPICKY, R.J., GILBERT, D.L. and STILLMAN, J.M. (1972) Diphenylhydantoin inhibition of sodium conductance in squid giant axon, Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 69: 1758 - 1760

35. LOVELACE, R.E. and HORWITZ, S.J. (1968) Peripheral neuropathy in long - term diphenylhydantoin therapy, Arch. Neurol., 18: 69 - 77

36. MARCUS, O.J., SWIFT, T.R. and Mc DONALD, T.F. (1971) Acute effects of phenytoin on peripheral nerve function in the rat, Muscle & Nerve, 4: 48 -50

37. MEIENBERG, O. and BAJC, O, (1975) Akute Polyneuropathie durch Diphenylhydantoin - Intoxikation, Dtsch. med. Wschr., 100: 1532 - 1539

38. MERRITT, H.H. and PUTNAM, T.J. (1938) Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders, JAMA, 111: 1068 - 1073

39. MORRELL, F., BRADLEY,W. and PTASHNE,M. (1958) Effect of diphenylhydantoin on peripheral nerve, Neurology, 8: 140 - 144

40. MYLES, A.B. and DALY, J.R. (1974) Corticosteroid and ACTH Treatment, Ed. Arnold, E., London

41. NIELSEN, V.K. (1973) Sensory and motor nerve conduction in the median nerve in normal subjects, Acta med. scand., 194: 435 - 443

42. NIELSEN, V.K. and KARDEL, T. (1974) Decremental conduction in normal median nerves subjected to ischemia ? Acta physiol. scand., 92: 249 - 262

43. NORRIS, A.H., SHOCK, N.W. and WAGMAN, I.H. (1953) Age changes in the maximum conduction velocity of motor fibres of human ulnar nerves, J. appl. Physiol., 5: 589 - 593

44. PRZYBALA, A.C. and WANG, S.C. (1968) Locus of central depressant action of diazepam, J. Pharmacol. exp. Ther., 163: 439 - 447

45. RAYMOND, S.A. and LETTVIN, J.Y. (1978) After effects of activity in peripheral axons as a clue to nervous coding. In: S.G. Waxman (Ed.), Physiology and Pathophysiology of Axons, Raven Press, New York, pp. 203 -225

46. SALLER,R., BERGER, T., ULMER, E.M. und HELLENBRECHT, D. (1979) Praktische Pharmakologie, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart

47. SENEVIRATNE, K.N., PEIRIS, O.A. and WEERASURIYA, A. (1972) Effects of hyperkalaemia on the excitability of peripheral nerve, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 35: 149 - 155

48. SHAGASS, C. and SCHWARTZ, M. (1962) Cerebral reactivity in psychotic depressions, Arch. gen. Psychiat., 6: 235 - 242

49. SIMPSON, J.A. (1962) Conduction velocity of peripheral nerves in human metabolic disorders, Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl. 22: 36 - 43

50. STÖHR, M. (1981a) Activity - dependent variations in threshold and conduction velocity of human sensory fibers, J. Neurol. Sci., 49: 47 - 54

51. STÖHR, M. (1981b) Modification of the recovery-cycle of human median nerve by ischemia, J. Neurol. Sci., 51: 171 - 180

52. STÖHR, M., GILLIATT, R.W. and WILLISON, R.G. (1981) Supernormal excitability of human sensory fibers after ischemia, Muscle and Nerve, In press

53. STRATTEN, W.P. and BARNES, C.D. (1971) Diazepam and presynaptic inhibition, Neuropharmakology, 10: 685 - 696

55. SWIFT, T.R., GROSS, J.A., WARD, L.C. and FLICEK, B.O. (1979) Electrophysiologic study of patients receiving anticonvulsant drugs, Neurology, 29: 581

56. UCHIGATA, M., TANABE, H., HASUE, I. and KURIHARA, M. (1981) Peripheral neuropathy due to lithium intoxication, Ann. Neurol., 9: 414

57. WAXMAN, S.G. and SWADLOW, H.A. (1976) Morphology and physiology of visual callosal axons: evidence for a supernormal period in central myelinated axons, Brain Research, 113: 179 - 187

58. WINKLE, R.A., MEFFIN, P.J., FITZGERALD, J.W. and HARRISON, D.C. (1976) Clinical efficacy and pharmacokinetics of a new orally effective antiarrhythmic, Tocainide, Circulation, 54: 884 - 889

59. WINKLE, R.A., MEFFIN, P.J. and HARRISON, D.C. (1978) Long - term Tocainide therapy for ventricular arrhythmias, Circulation, 57: 1008 - 1016

60. WOOSLEY, R.L., Mc DEVITT, D.G., NIES, A.S., SMITH, R.F., WILKINSON, G.R. and OATES, J.A. (1977) Suppression of ventricular ectopic depolarizations by tocainide, Circulation, 56: 980 - 984

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stöhr für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 15. 10. 1958 wurde ich, Erik Arnold, als Sohn des Textil-Ing. Alfred Arnold und der Hannelore Arnold in Krefeld geboren.

Von 1965 - 1968 besuchte ich die Hardt-Grundschule in Ebersbach/Fils und ab 1968 das Werner-Heisenberg-Gymnasium in Göppingen, wo ich am 10.05.1977 das Abitur ablegte.

Im Okt. 1977 nahm ich an der Universität Tübingen das Studium der Zahnmedizin auf. Nachdem ich das Physikum am 14.03.1980 abgelegt hatte, schloß ich am 15.12.1982 mein Studium mit dem Staatsexamen ab.